152

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

née 1908 — N° —

THÈSE

POUR

E DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 25 mars 1908, à 1 heure

Par **G. STÉPANOFF**

SUR

S RAPPORTS DES AUTO-INFECTIONS

AVEC L'HYPOTHYROIDIE

Président : M. ROGER, *professeur.*

Juges : MM. PIERRE MARIE, *professeur.*
MARCEL LABBÉ et LŒPER, *agrégés.*

PARIS
A. MALOINE, ÉDITEUR
25-27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 25-27
1908

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DEJERINE. BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	QUENU.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	G. BALLET
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	LE DENTU. BERGER. RECLUS. SEGOND.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BAR. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.			
AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (Fern.)	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LŒPER	RENON
BROCA (André)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL (chef des trav. anat.)
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (André)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (Marcel)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR ROGER,

MON PRÉSIDENT DE THÈSE

A MES MAITRES DES HOPITAUX :

M. LE PROFESSEUR DIEULAFOY

M. LE PROFESSEUR GILBERT BALLET

M. LE Dr COMBY

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARFAN

A LA MEMOIRE DU PROFESSEUR BUDIN

Je dédie cette thèse.

SUR

LES RAPPORTS DES AUTO-INFECTIONS

AVEC L'HYPOTHYROÏDIE

Après les découvertes de Pasteur ayant mis en évidence le rôle pathogène des bactéries on a cru pouvoir réduire la notion de la maladie à un seul terme : le microbe. Mais on s'est vite aperçu que les organismes sains étaient porteurs, sur leurs téguments, sur leurs muqueuses, dans leurs intestins, d'une quantité innombrable de microbes, qui, dans certaines conditions, pouvaient donner des maladies et qui, dans d'autres conditions, vivaient en simples commensaux sur leurs hôtes. On a donc été obligé d'admettre, que l'état de santé était un état d'équilibre instable dû à l'action permanente de l'organisme sur les microbes qui tendent à l'envahir, équilibre pouvant être rompu soit par l'exaltation brusque de la virulence microbienne (ce qui a surtout lieu dans les hétéro-infections), soit par l'affaiblissement des moyens de défense dont dispose l'organisme (et ceci se voit de préférence dans les

auto-infections). Il est certain que la virulence des agents pathogènes joue un rôle considérable : c'est elle qui intervient comme facteur principal dans les maladies épidémiques, en règle générale du moins. Mais l'importance des réactions que l'organisme oppose à l'infection apparaît énorme aussi. En effet, les épidémies les plus meurtrières ont toujours un 0/0 de morbidité inférieur à 100 0/0. Il y a toujours des organismes qui échappent au mal ; il y en a qui ne font qu'ébaucher la maladie : on connaît maintenant les formes pour ainsi dire frustes de la fièvre typhoïde, du choléra, de la scarlatine, de la diphtérie, etc., qui apparaissent à côté des formes mortelles au temps des épidémies, et qui sont dues aux mêmes microbes, affaiblis cependant par la résistance du terrain impropre à leur évolution.

Ce qui est vrai pour les épidémies, l'est davantage encore pour les cas sporadiques, pour les maladies provoquées par des virus non spécifiques, répandus partout dans la nature ou vivant en saprophytes sur les organismes supérieurs : tels sont les colibacilles, les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques, etc. On sait que le pneumocoque salivaire peut persister à l'état virulent dans la bouche des individus sains ; de même le streptocoque saprophyte de la salive, en s'associant au colibacille, également inoffensif et de même provenance, peut donner de l'érysipèle expérimental. Ces virus ne sont inoffensifs pour l'hôte qui les héberge que faute de conditions qui leur permettraient de se multiplier et d'envahir l'organisme.

Il en est de même pour des microbes réputés très pathogènes : le bacille d'Éberth, le vibrion cholérique virulents peuvent vivre dans l'intestin des gens bien portants, des « Bacillentræger », qui constituent un danger permanent, pour leur entourage. On a pu montrer que le sérum des porteurs de vibrions cholériques présente un pouvoir bactéricide considérable vis-à-vis de ceux-ci.

D'autre part, il existe toute une catégorie de pseudo-bacilles (pseudo-diphtérique, pseudo-tuberculeux etc.) et de para-bacilles (para-typhiques, para-dysentériques, etc.) qui semblent représenter la souche saprophyte des bacilles pathogènes ou constituer des termes intermédiaires entre les saprophytes et les pathogènes. Certains de ces micro-organismes peuvent vivre en commensaux inoffensifs sur les muqueuses des organismes sains. Mais il semble, qu'ils sont capables aussi d'exalter leur virulence (le pseudo-diphtérique par ex.) et de créer la maladie lorsque les défenses naturelles de l'organisme faiblissent.

On voit donc le rôle important joué par ces défenses dans le maintien de la santé. Nous allons passer en revue les plus importantes et les plus efficaces de ces réactions de défense.

L'air atmosphérique contenant des microbes, il est intéressant de suivre leur sort au niveau de l'arbre respiratoire. Des expériences directes ont démontré, que sur 600 microbes inhalés avec l'air de l'inspiration, un seul pouvait être retrouvé dans l'air expiré : les 599 autres restaient donc dans l'appareil respiratoire. Les

analyses bactériologiques les retrouvent sur la muqueuse nasale et, en quantité beaucoup moindre, dans le larynx et les bronches. Les plus fréquemment constatés parmi ces microbes ont été les différents saprophytes et des micro-organismes à virulence très variable : le pneumocoque, le staphylocoque, le streptocoque, le pneumobacille, le pseudo-diphtérique, des acido-résistants, etc. Isolés du mucus nasal, ils se montrent avirulents ou très atténués. Aussi a-t-on invoqué l'action bactéricide de ce mucus pour expliquer leur saprophytisme. Wurtz et Lermoyez ont vu la bactéridie charbonneuse perdre sa virulence après un séjour de quelques heures dans le mucus. Cette atténuation s'étendrait aussi aux streptocoques, aux staphylocoques, aux colibacilles. Il semble bien que le mucus possède réellement des propriétés empêchantes vis-à-vis des germes.

Charrin a vu que des agents pathogènes plongés pendant deux à vingt-quatre heures dans ce produit subissaient de notables modifications. Cet auteur invoque le rôle protecteur du mucus intestinal dans les défenses du tube digestif contre ses parasites microbiens. De même le mucus exercerait ses fonctions bactéricides dans la bouche (Hugenschmidt), au niveau du col utérin (Stroganoff), dans les bronches (Widal). Pourtant l'action bactéricide du mucus nasal a été niée par Klemperer, Park et Wright, Malato, Monari. Viollet a constaté l'absence complète d'action bactéricide de ce mucus (il est à noter cependant que Viollet opérait avec du mucus d'une muqueuse hypertrophiée). Viollet en conclut (Thèse de Paris, 1900), que la phagocytose consti-

tue le principal facteur de la destruction microbienne au niveau des fosses nasales. Le mucus nasal contient, en effet, 50.000 leucocytes (polynucléaires et gros mononucléaires) par millimètre cube. Notons ici un fait intéressant : Viollet n'a pas pu observer l'englobement du pneumo-bacille de Friedländer par des leucocytes *in vitro*. Cependant les leucocytes étaient mobiles et les bacilles se multipliaient. Il a obtenu des résultats positifs en mélangeant les leucocytes et les bactéries *in vivo*. Nous savons maintenant que la phagocytose ne s'opère d'une façon sensible qu'en présence du sérum sanguin (ou lymphatique), de ses opsonines, notamment. Il se pourrait donc, que dans des conditions naturelles le mucus nasal contienne des substances favorisant la digestion intraleucocytaire des microbes par l'affaiblissement de ceux-ci. On sait que le mucus nasal contient des oxydases (rapport de Vittstein, *Arch. Pharm.* Bd. CCV) et que l'iode (alimentaire ou médicinal), après avoir fait partie intégrante de nos tissus, est éliminé (entre autres émonctoires) par le mucus nasal et le mucus bronchique (cité par Lortat-Jacob in Thèse).

Or les oxydases sont capables de produire l'atténuation ou la destruction de certaines toxines (Portier), et les composés iodés excitent la chimiotaxie leucocytaire (Pouchet). Ceci nous explique et l'atténuation des germes et l'intensité de la phagocytose observées dans les fosses nasales.

Notons encore que Viollet a vu la phagocytose se produire dans les rhinites atrophiques trois ou quatre

fois moins activement que dans les rhinites hypertrophiques. Nous en verrons ultérieurement l'explication probable. Disons maintenant que, pour Delacour, l'ozène est un signe d'hypothyroïdie.

Les espèces microbiennes constatées dans les différentes circonstances au niveau de la cavité bucco-pharyngée sont extrêmement nombreuses. M. Roger, en tenant compte de tous les travaux parus sur cette question, arrive au chiffre de 175 espèces. Mais dans la bouche des individus sains on trouve surtout des streptocoques (à l'état de purs saprophytes), des staphylocoques, des colibacilles, des pneumocoques, des tétragènes, des bacilles pseudo-diphtériques, des bacilles pseudo-tuberculeux, etc.

La plupart des micro-organismes qu'on y rencontre n'y sont qu'à l'état saprophytique ou très fortement atténués. Cette atténuation serait due, pour Sanarelli (*Centralbl. f. Bact. und Parasitenk.*, Bd X), à l'action bactéricide de la salive, qui constituerait un terrain entièrement défavorable à certains micro-organismes pathogènes (staphylocoques, streptocoques, tétragènes, bacille d'Éberth, vibrion cholérique). Certains autres microbes, tel que le pneumocoque, continuent à se développer dans la salive, mais leur forme et surtout leur virulence se trouvent considérablement atténuées.

Mills (Bruxelles, 1896) conclut de ses recherches, que la salive agit comme un milieu germicide et qu'elle atténue le développement de la plupart des microbes. Toutes ces conclusions ont été contestées, et Hugenschmidt (Défense de la cavité buccale, 1896), par ses

travaux expérimentaux est conduit à admettre, qu'en plus des propriétés bactéricides du mucus buccal, et même avant ces propriétés, il faut invoquer la phagocytose intrabuccale due au passage constant des leucocytes du derme sous-muqueux à la surface de la muqueuse. Cette émigration leucocytaire (phénomène de Stœhr) se fait d'une façon particulièrement intense au niveau des amygdales. Le tissu réticulé et les follicules amygdaliens seraient des centres germinatifs pour les leucocytes, lesquels tombent ensuite dans la cavité bucco-pharyngienne après effraction de la couche épithéliale. Renaut, qui partage l'opinion de Stœhr, a décrit, à la surface de la muqueuse bucco-phanyngienne du cobaye, une multitude de voies poreuses par où la lymphe sourd incessamment.

M. Carnot a décrit une oxydase salivaire à action énergique, que MM. Dupouy et Linossier considèrent comme une oxydase indirecte. Cette oxydase, comme toutes les autres oxydases, pourrait bien exercer une action chimiotactique positive sur les phagocytes ; de même que les bactéries de la cavité buccale, qui, pour Hugenschmidt, sont les principaux agents de l'attraction chimio-tropique. Elle contribue vraisemblablement à l'atténuation des microbes pathogènes de la bouche. Quelle est son origine ? On ne la connaît pas avec certitude. M. Carnot a montré, que l'extrait glycériné des glandes salivaires est moins actif que la salive. On voit donc que les défenses de la cavité buccale sont assurées par une phagocytose s'opérant dans un milieu riche en oxydases et renfermant de la lymphe (Renaut), con-

ditions qui facilitent la digestion des microbes par les phagocytes. Les microbes rendus vraisemblablement avirulents par l'oxydase (à action antitoxique) sont ensuite sensibilisés par les opsonines de la lymphe et finissent par être détruits à l'intérieur des leucocytes.

Pour la trachée, Bodin et Perrin de la Touche ont démontré la présence dans l'épithélium de la trachée normale du cobaye, de nombreuses cellules migratrices phagocytaires, circulant entre les cellules épithéliales et englobant activement les bactéries.

Dans les grosses bronches et leurs premières divisions, l'épithélium vibratile joue un rôle important dans la défense. Si la barrière épithéliale est franchie, c'est la couche lymphatique qui réalisera la résistance par ses fonctions phagocytaires.

Au niveau des alvéoles pulmonaires il existe des « cellules à poussières », qui ne sont que des macrophages à propriétés phagocytaires intenses (Marfan).

Il semble donc, que la résistance des muqueuses des voies respiratoires et de la cavité bucco-pharyngée aux microbes qui s'y rencontrent est due, non pas à l'immunité locale des tissus invoquée par Wassermann et Citron (*Deutsche med. Wochenschr.*, 1905, n° 15), mais à un affaiblissement de la virulence de ces micro-organismes par le mucus (et très vraisemblablement aussi par les opsonines, les oxydases, les composés iodés) et à leur phagocytose par des leucocytes émigrés à la surface de la muqueuse. Cet affaiblissement est très net pour les germes non spécifiques : le streptocoque, le staphylocoque, etc., s'y trouvent le plus souvent à

l'état de saprophytes avirulents. Mais il est également vraisemblable, que les pseudo-diphtériques et peut-être aussi certains bacilles tuberculeux des végétations adénoïdes bacillifères (Lermoyez), des fosses nasales des personnes saines ayant été en contact avec des phtisiques, ainsi que les bacilles acido-résistants du mucus nasal (Moeller, Rabinowitch, Karlinski), de la bouche (Moeller, Rabinowitch) et des amygdales (Weber, Beck), chez des individus bien portants, — il est possible, que ces germes ne soient que des formes atténuées des bacilles diphtérique et tuberculeux virulents. Atténués tant que l'organisme produit d'une façon normale le mucus bactéricide, les opsonines et les antitoxines, ces microbes sont toujours prêts à exalter leur virulence, à créer des lésions locales ou à envahir les différents organes dès que faiblissent les défenses organiques.

En ce qui concerne le bacille pseudo-diphtérique, il faut d'abord noter sa grande fréquence dans le nez des individus sains. Chez les enfants, Lister l'a rencontré dans 42,8 0/0 des fosses nasales examinées ; Lesieur obtient exactement le même chiffre de 42,8 0/0 ; Neumann arrive à une proportion de 98 0/0 ; et Hutinel pense que le bacille de Lœffler est un commensal presque banal des fosses nasales chez les nourrissons.

Quels sont ses rapports avec le bacille de Klebs-Lœffler virulent ? On sait que Roux, Yersin et Martin considèrent ces microbes comme deux variétés d'une même espèce, pouvant, au cours de la diphtérie et à l'époque de la convalescence, subir des transformations morphologiques importantes. Roux et Yersin, ayant

remarqué que dans la diphtérie maligne il y avait fort peu de colonies non virulentes, que dans les bénignes il y en avait davantage et qu'elles devenaient de plus en plus nombreuses à mesure que la maladie tendait à se guérir, voient dans le remplacement d'une variété virulente par une variété non virulente sur un même terrain quand la maladie guérit, la preuve la meilleure qu'il ne s'agit là que de deux variétés d'une même espèce (Boulloche). L'examen bactériologique peut donc montrer, que les convalescents de la diphtérie sont parfois porteurs de formes moyennes après avoir donné des formes longues. Plus tard, ces mêmes convalescents pourront présenter des formes courtes que l'on prendra facilement pour des pseudo-diphtériques. Expérimentalement on a pu passer aussi des formes longues de bacille Lœffler, virulentes et typiques, aux formes courtes, atténuées, non virulentes (Martin). Inversement, les malades porteurs de bacilles courts pourront plus tard présenter du bacille long (Legendre et Pochon).

On voit donc que la morphologie du bacille diphtérique est loin d'être fixe. Ses autres caractères (abondance des colonies, absence de fermentations acides dans les cultures, absence de corpuscules métachromatiques, etc.), ne seraient pas suffisamment tranchés non plus pour établir des distinctions absolues entre le bacille de Lœffler et les pseudo-diphtériques (Roux). Si, au lieu de cobaye, on prend par exemple des petits oiseaux pour apprécier la virulence du bacille, on fait entrer dans le groupe des diphtériques vrais les pseudo-diph-

tériques (Roux). Ceux-ci peuvent, dans certaines conditions, élaborer des toxines (Martin). Lesieur (Soc. méd. des Hôp., 1901) a donc pu, sans forcer les faits, supposer, que le bacille pseudo-diphtérique saprophyte si fréquent des fosses nasales n'était qu'un bacille de Lœffler atténué par le mucus nasal : la mucidine exerce sur la virulence du bacille de Lœffler, emprunté à une culture liquide de 24 h., une action incontestable (Arloing). Il a prouvé, que, quand la muqueuse nasale est saine, que la gorge contienne ou ne contienne pas de bacilles actifs, les bacilles du nez sont dépourvus de pouvoir pathogène. Lorsque la muqueuse nasale est lésée, les bacilles du nez se montrent virulents.

Stella pense que la bénignité de la diphtérie nasale est due à des phénomènes d'auto-immunisation. La muqueuse nasale offre une résistance exceptionnelle à l'infection (action du mucus, phagocytose intense). Grâce à cette résistance, l'infection se fait lentement ; et à mesure qu'elle se fait, l'organisme se défend en fabriquant des antitoxines (cité par Faseuille. *Thèse de Paris,* 1906).

Mais il suffit que les défenses organiques se fassent mal (végétations adénoïdes) ou qu'elles soient désorganisées par une infection intercurrente (la rougeole peut transformer les bacilles courts avirulents en bacilles actifs L. Martin), pour que la diphtérie naso-pharyngienne éclate (Faseuille).

On voit donc l'importance du terrain dans la genèse d'une maladie qu'on peut pourtant citer comme exemple d'une infection contagieuse. On comprend que

Trousseau ait pu impunément se badigeonner la gorge avec des fausses membranes.

D'autres microbes pathogènes ont pu être décelés dans le mucus nasal des gens bien portants. C'est ainsi, par exemple, que Schiff a rencontré le méningocoque de Weichselbaum dans sept cas sur vingt-sept. Oestermann, chez des gens ayant été en contact avec des malades de méningite cérébro-spinale, l'a trouvé (dans le pharynx) dix-sept fois sur vingt-quatre. Actuellement on tend à confondre le méningocoque avec le micrococcus catarrhalis de la grippe, la différenciation de ces deux microbes n'ayant pas pu être faite avec certitude. Ni l'agglutination, ni la fixation du complément, ni les cultures, ni la gélose maltosée n'ont donné de résultats bien nets. L'agent de la grippe serait donc un saprophyte assez banal.

Il est intéressant de constater que des virus des maladies épidémiques peuvent se rencontrer à l'état inactif dans le nez, le pharynx, la bouche des individus sains. Leur virulence s'exalte dans certaines conditions, et l'épidémie éclate et se répand.

Quelles sont ces conditions ? Elles sont bien difficiles à préciser. Il semble pourtant, que les agents météorologiques n'interviennent pas directement, par leur action sur les microbes, dans la genèse des épidémies. M. Roger a montré que des pressions énormes peuvent être supportées par les germes, sans que leur virulence en soit affaiblie. Dignat (Soc. de médecine et de chir., 1894) a montré, que d'une manière générale les variations subies par la plupart des agents physiques de

l'atmosphère au moment des épidémies de grippe et de choléra correspondent aux variations qui, d'après d'Arsonval et Charrin, paraissent être impropres à l'évolution normale des microbes. L'influence des agents atmosphériques (intensité de la lumière, variations de l'ozone, de l'ac. carbonique, de l'az. atmosphérique) semblerait donc porter exclusivement sur le terrain, qui n'est autre que l'organisme. Celui-ci ou bien présenterait un état de réceptivité convenable, ou bien acquerrait des qualités particulières capables de favoriser certaines transformations de microbes jusque-là inoffensifs, mais devenus dès ce moment pathogènes.

Il est possible que cette dernière explication soit la vraie. M. Netter a montré que le pneumocoque salivaire exalte sa virulence dans les semaines correspondant à un chiffre plus élevé de cas de pneumonie. Il est difficile d'admettre que les changements de température, de pression, d'humidité atmosphériques, etc., puissent influencer un microbe se trouvant précisément dans un milieu remarquablement fixe au point de vue physique, la cavité buccale. On comprendrait mieux l'exaltation de ses propriétés pathogènes en supposant que les facteurs atmosphériques agissent défavorablement sur l'organisme humain.

La pneumonie serait ainsi une auto-infection par le pneumocoque saprophyte de la cavité bucco-pharyngée, ayant exalté sa virulence par suite d'un affaiblissement temporaire des défenses. « C'est dans l'activité variable du phagocytisme qu'il faut chercher la clef de la connivence ou de la non-connivence de notre économie

aux toujours menaçantes infections microbiennes dont une première atteinte ne confère pas l'immunité. Vienne à faiblir ou à manquer l'activité de notre phagocytisme, et le pneumocoque, passant dans l'arbre respiratoire non arrêté, non emprisonné par les cellules macrophages s'y fixe, s'y développe, s'y cultive et fait *in situ* une pneumococcie. La pneumonie, à la suite d'un refroidissement, n'est qu'un de ces exemples assez communs de microbisme latent n'attendant qu'une occasion pour devenir microbisme maléficiant. La résistance d'un organisme à l'infection diplococcique est d'autant plus faible qu'il présente moins de phénomènes phagocytaires: la réaction phagocytaire, vive chez le mouton et chez le chien (animaux prenant difficilement le pneumocoque) est nulle chez la souris, animal sensible par excellence » (Landouzy). La crise pneumonique correspond à une atténuation rapide et très marquée des pneumocoques, à la mort de beaucoup d'entre eux (Netter, Patella). Après le septième jour la salive d'infectante devient immunisante (Netter).

Ce parallélisme entre l'exaltation de la virulence des saprophytes salivaires et l'apparition des épidémies de pneumonie est très remarquable. D'après Kelsch, beaucoup de ces épidémies seraient précédées et accompagnées de catarrhes aigus, qui par les signes de congestion pulmonaire concomitante, par la série de degrés intermédiaires qui les rattachent à la pneumonie confirmée, témoigneraient qu'ils correspondent à des formes atténuées de celle-ci. Dans les formes moins accusées encore le pneumocoque, ainsi que les autres sapro-

phytes de la bouche, susciterait des inflammations qui ne dépassent pas la limite des premières voies aériennes. Ces bronchites idiopathiques éclatent lorsque l'impression du froid ou quelque autre cause débilitante vient à entraver la résistance des tissus et la phagocytose ; la muqueuse reste alors à la merci de ces germes. Certaines affections dyscrasiques ou dystrophiques, l'arthritisme, le mal de Bright, les dispepsies gastro-intestinales, la dilatation de l'estomac, entravent, comme le froid, les actes protecteurs et favorisent l'éclosion des phlegmasies catarrhales. La fatigue, les lésions nerveuses (telles que la section du nerf sciatique) agissent dans le même sens.

La pathogénie des angines idiopathiques est identique à celle des bronchites. Que la vitalité des leucocytes des amygdales et du fond de la gorge vienne à être momentanément amoindrie par le froid ou toute autre circonstance nocive, et les bactéries de la cavité bucco-pharyngienne, au lieu d'être détruites par les phagocytes l'emporteront à leur tour sur ces organismes protecteurs, et y réaliseront les effets pathogènes qui leur sont propres. Elles peuvent même, en triomphant totalement, franchir cette barrière devenue impuissante, se répandre dans l'économie et engendrer les syndromes cliniques graves décrits sous le nom d'angine infectieuse (Kelsch).

L'angine rhumatismale, porte d'entrée d'une infection générale, est intéressante parce qu'elle semble montrer les rapports qui existent entre les infections et les diathèses. Pour Charrin, il n'y a point de microbe spécifique

du rhumatisme ; des agents pathogènes variés peuvent le provoquer. L'attaque rhumatismale serait précédée par la dyscrasie acide. L'injection chez l'animal de solutions acides, d'acide lactique en particulier, abaisse l'état bactéricide et favorise l'éclosion des accidents rhumatismaux (Charrin). Il faut noter pourtant que Paynton et Paine considèrent le diplococcus rheumaticus comme agent pathogène du rhumatisme.

L'étiologie des coryzas est comparable à celle des angines.

On sait que le bacille tuberculeux a été rencontré dans le nez et sur les amygdales des gens ne présentant pas de troubles de santé appréciables. Malgré cela, ces amygdales bacillifères doivent être envisagées comme des tuberculoses latentes, occultes, pouvant être suivies d'infections ganglionnaires à la façon de celles que Loomis et Pizzini ont décélées et qui, à la première atteinte de l'organisme, par le froid, le surmenage, l'infection banale, la grippe, etc., permettront l'attaque effective de ces voies habitées, et peut-être du poumon, si les lymphatiques sont le réceptacle de bacilles jusque-là tenus en respect (Boulay et Heckel). On sait avec quel talent la doctrine de l'origine amygdalienne de la tuberculose a été formulée par M. Dieulafoy.

Mais il n'est pas douteux, que le bacille de Koch ne puisse être atténué dans la cavité naso-pharyngienne. C'est ainsi par exemple que l'on peut observer là des lupus, comme manifestation d'une infection tuberculeuse. Et même M. Caboche (*Presse médicale*, 25 sept. 1907) a insisté sur le rôle de la muqueuse pituitaire dans la

pathogénie du lupus vulgaire de la face ; l'infection de la muqueuse nasale se transmettrait à la face par l'intermédiaire des lymphatiques. Or il est certain que la virulence du bacille des lésions lupiques est plus faible encore que celle des manifestations scrofulo-chirurgicales de la tuberculose, qui elle-même est atténuée comparativement à l'activité du bacille de la phtisie pulmonaire. On pourrait même admettre des liens entre le bacille de Koch vrai (mais vraisemblablement atténué dans certaines circonstances) des fosses nasales et des amygdales, et les bacilles acido-résistants qu'on y trouve (Karlinski, Rabinowitch, Moeller, etc.).

Courmont et Potet (*Arch. de méd. expérimentale*, 1903), en étudiant les bacilles acido-résistants du beurre, du lait, de la terre, des graminées, trouvent que leurs cultures ont des caractères susceptibles de changer, qu'entre eux et le bacille de Koch les différences ne sont point absolues et qu'elles sont seulement quantitatives. Guiraud (Congrès de la tuberculose, 1905) a vu que l'injection du thimotée-bacille au cobaye donne des lésions tuberculiformes et que les animaux injectés réagissent à la tuberculine de Koch. Gastou a constaté que le bacille acido-résistant du beurre injecté préventivement atténue la tuberculose du cobaye (Congrès tub).

Il faut donc admettre qu'il y a une série de termes de passage formant transition insensible entre les bacilles acido-résistants saprophytes et le bacille de Koch. Notons cependant que d'autres savants (Ferran), tout en admettant l'origine saprophytique du bacille tuberculeux, le font dériver d'une bactérie non acido-

résistante, d'origine vraisemblablement intestinale.

Quoi qu'il en soit, le virus tuberculeux varie. Il varie suivant le terrain, suivant l'espèce animale et les différents tissus qu'il imprègne (Arloing). Il peut donc être atténué ou détruit par la résistance active de certains tissus. Telle semble être l'action de la muqueuse normale de la cavité bucco-naso-pharyngienne. Il se pourrait également que la modification du terrain puisse exalter la virulence de ces bacilles atténués, qui pourraient créer alors des lésions variées. On sait la grande importance que M. Robin attache au terrain dans la pathogénie de la tuberculose. M. Calmette pense, que le bacille de Koch, après avoir pénétré, par la voie intestinale, dans les ganglions mésentériques des jeunes sujets, peut y rester cantonné jusqu'au moment où l'organisme permettra son évolution sur place ou après son transport dans un autre organe tel que le poumon. Au dernier congrès de la tuberculose le rôle des facteurs sociaux (le surmenage, le surpeuplement, l'alimentation vicieuse, l'alcoolisme, etc.) a été éloquemment mis en évidence par M. Romme et les autres rapporteurs. M. Hutinel leur a consacré récemment une grande partie de son cours à la Faculté. Il est certain que la plupart de ces facteurs agissent en débilitant l'organisme et en le rendant sensible au bacille qui le menace partout.

Le rôle de l'économie avec son système de défenses est donc très important dans la lutte contre la tuberculose.

Nous venons de passer en revue les principaux moyens de défense dont disposent les muqueuses des

voies respiratoires et de la cavité bucco-pharyngée. Nous avons vu que les parasites microbiens de ces muqueuses s'y trouvent à l'état atténué, ce qui les rend accessibles à l'action des phagocytes qui les détruisent soit à la surface de l'arbre respiratoire, soit dans sa paroi. Cette atténuation semble être due à l'action du mucus et vraisemblablement aussi à celle des opsonines qui passent avec la lymphe à la surface des muqueuses, surtout au niveau des amygdales (théorie de Stöhr et de Renaut). Les oxydases constatées dans la salive, dans le mucus nasal et bronchique, y contribuent peut-être aussi, en détruisant les toxines microbiennes.

En décrivant certaines infections qui peuvent naître sur place, grâce à l'exaltation de la virulence des saprophytes banaux en rapport avec l'affaiblissement des défenses organiques, nous voulions attirer l'attention sur l'un des deux facteurs — le microbe et le terrain — qui créent la maladie, sans nier en quoi que ce soit l'importance de l'autre. Nous parlons des cas sporadiques, le plus souvent peu contagieux, survenant dans n'importe quel milieu et souvent même sans rapport avec les saisons et les variations météorologiques.

Tout autre est l'étude des maladies épidémiques, virulentes, contre lesquelles la majorité des hommes semblent désarmés. Là, la virulence du parasite est le facteur primordial. Et pourtant ces deux catégories d'infections, les auto et les hétéro-infections, ne sont pas opposées l'une à l'autre. D'une part, il y a des organismes qui peuvent résister à la scarlatine, à la rougeole et même à la variole, qui par leurs défenses natu-

relles se débarrassent par conséquent des germes de ces maladies très contagieuses. D'autre part, les micro-organismes ayant exalté leur virulence au sein d'un organisme affaibli où ils végétaient jusqu'alors en simples saprophytes, peuvent devenir le point de départ d'une épidémie. C'est ainsi que semblent pouvoir prendre naissance les épidémies de fièvre typhoïde. Et même pour la grippe, la rougeole, la scarlatine, la diphtérie, la dysenterie, le choléra, Kelsch a montré que ces grandes maladies, réduites à leur degré rudimentaire, se confondent dans une symptomatologie banale et indifférente où la phlogose des muqueuses respiratoire ou digestive forme le trait le plus saillant. Ces manisfestations catarrhales peuvent même en constituer la manifestation exclusive lorsque la graine pathologique n'acquiert pas l'énergie suffisante pour réaliser les formes complètes de la maladie.

Il semble que dans ces cas les germes spécifiques des maladies virulentes évoluent non pas dans la nature, mais à l'intérieur des organismes. Dépourvus au début de virulence, ils la renforcent progressivement par leurs passages à travers une série d'êtres humains. Il se produit ici le même phénomène, que le bactériologiste provoque artificiellement, lorsqu'il fait passer un microbe par une série d'animaux du laboratoire, pour augmenter sa virulence.

Mais il suffit que le germe, encore peu virulent, rencontre des organismes bien résistants, pour que l'épidémie, à peine ébauchée et n'ayant même pas encore pris de forme bien spécifique, avorte. C'est alors qu'on

pourrait observer ces manifestations catarrhales à microbes spécifiques, dont parle Kelsch.

Il semble donc bien probable, que même dans l'étiologie des maladies spécifiques et contagieuses le facteur organisme joue parfois un rôle qui n'est pas négligeable. Nous en verrons des exemples dans certaines infections intestinales.

La flore des voies digestives est extrêmement riche. Les espèces microbiennes trouvées dans l'estomac de l'adulte sont au nombre de 70. Dans l'intestin on a compté 240 espèces différentes (chez différents individus) (Roger). On sait que le nombre des microbes diminue au niveau du duodénum (30.000, au lieu de 50.000 par millimètre cube dans l'estomac), augmente progressivement dans l'intestin grêle (100.000 à la fin de l'iléon) pour s'abaisser brusquement au niveau de la région cæco-appendiculaire (30.000 dans le côlon).

La plupart de ces microbes sont des saprophytes inoffensifs ; mais ils peuvent néanmoins, dans certaines conditions, jouer un rôle pathogène important. Tels sont par exemple le coli-bacille, les anaérobies (B. perfringens, B. ramosus, B. fragilis, etc.), le streptocoque (dans les gastro-entérites infantiles), etc. Mais à côté de ces saprophytes on trouve parfois, dans un intestin sain, des micro-organismes pathogènes : le bacille d'Éberth, le vibrion cholérique, le bacille tétanique, le microbe de la gangrène gazeuse, le Botulisma. Il faut donc que l'organisme possède des moyens pour lutter contre eux.

Ces moyens sont nombreux. D'abord, la progression

normale du contenu intestinal entraîne au dehors les parasites de l'intestin. Ceux-ci, introduits dans le tube digestif avec les aliments, subissent d'abord l'action anti-putride du suc gastrique. Plus tard ils pourront être digérés par le mélange du suc intestinal et du suc pancréatique, ou être attaqués par des substances bactéricides qu'on a pu déceler dans les matières fécales (Roger). Les survivants seront soumis à l'action défavorable de la concurrence vitale. La paroi intestinale se défend par le mucus qui la recouvre, et qui exercerait une influence véritablement bactéricide (Charrin). D'autre part, la muqueuse intestinale est incessamment parcourue par des cellules migratrices phagocytes, qui s'emparent des microbes ayant pu traverser la couche épithéliale.

Telle est la première ligne de défenses comparable en somme à celle que l'on trouve dans les voies respiratoires, avec cette différence pourtant, que le mécanisme de la destruction ou de l'affaiblissement des germes à l'intérieur du tube digestif est ici plus net, les sucs digestifs actifs exerçant sur les microbes une action manifeste. Cette première étape franchie, l'infection aborde ici, comme dans l'arbre respiratoire, la seconde ligne de défenses, le système lymphatique. Nous donnerons plus tard un aperçu de ses fonctions.

Le point intéressant de la bactériologie de l'intestin c'est la présence des bacilles d'Eberth ou de vibrions cholériques dans les matières fécales de certains individus bien portants. C'est Koch qui réussit à déceler dans une épidémie le bacille typhique chez un nombre d'in-

dividus neuf fois supérieur à celui des cas déclarés. Remlinger a étudié ces « porteurs de bacilles » en France. Il a vu que ces individus n'agglutinent pas le bacille d'Eberth. Mais il est vraisemblable, que, comme cela a été constaté pour les porteurs de vibrions cholériques (Friedberger), leur sérum possède des propriétés bactéricides énergiques. Ces personnes peuvent être un facteur de dissémination de la maladie plus dangereux que les typhiques eux-mêmes. Une fièvre typhoïde pourra facilement se déclarer chez eux à l'occasion d'une circonstance quelconque venant à diminuer la résistance de l'organisme : fatigue, surmenage, excès alcooliques, etc. (Remlinger). Les médecins des armées font jouer un grand rôle au microbisme latent réveillé dans la genèse de la dothiénentérie.

Chez les « porteurs de bacilles » on a affaire à des bacilles d'Eberth typiques et pathogènes, qui leur ont été transmis par des malades. Mais certains auteurs pensent que le bacille de la fièvre typhoïde pourrait n'être qu'une forme d'évolution du colibacille, saprophyte banal de l'intestin (Rodet et Roux). Le colibacille et le bacille d'Eberth, se distinguent par leur action sur les sucres, la production d'indol, la mobilité, la sensibilité aux antiseptiques, l'aptitude à être agglutiné par des sérums spécifiques. Mais ces réactions ne constituent pas de différences foncières, car elles peuvent varier chez le même microbe par suite de l'éducation, de telle sorte que l'on peut noter, chez le colibacille, tel caractère qui semblait propre au bacille typhique et inversement (Bodin).

D'autre part, on connaît un grand nombre de termes de passage du type coli parfaitement caractérisé au type Eberth pur, établissant une gamme sans transition sensible de l'un à l'autre. C'est ainsi que l'on a décrit deux variétés de paratyphiques et jusqu'à six variétés de paracolibacilles (Gilbert). Pellagrini a même isolé soixante-quinze échantillons de ces formes intermédiaires (Roger). Au contact du colibacille le bacille d'Eberth tend à prendre une forme colibacillaire (Grimbert).

Parallèlement à ces constatations bactériologiques, Kelsch et Kiener établissent l'existence de toute une gamme de formes intermédiaires entre l'embarras gastrique simple, apyrétique, et la dothiénentérie classique. Ces formes seraient dues à des bacilles paratyphiques. Kelsch arrive ainsi à la conclusion qu'un certain saprophyte du côlon constitue la souche de l'agent infectieux de la fièvre typhoïde ; la moindre anomalie dans la constitution des humeurs ou dans les fonctions de l'intestin suffit à modifier les attributions biologiques de ce parasite inoffensif et à en faire un organisme doué d'une haute puissance pathogène. Vallet (*Bul. Méd.*, 6 sept. 1905) pense que le colibacille, saprophyte vulgaire, favorisé par certains milieux, peut évoluer vers le type Eberth et qu'il donne la fièvre typhoïde, quand il y est parvenu. Il se perfectionne peu à peu, en passant au besoin par plusieurs organismes, et en manifestant sa présence par des embarras gastriques fébriles et des paratyphus. Cette évolution se fait vraisemblablement à l'intérieur même de l'organisme, car le bacille typhique se conserve mal dans le milieu extérieur. Introduit dans

la terre ou dans l'eau, il y disparaît rapidement. Loin de se multiplier dans les fosses d'aisances, il y meurt très rapidement (Vaillet). Une eau impure produirait des troubles intestinaux ; à leur faveur, le colibacille évoluerait vers le type Eberth.

La fatigue, la chaleur, le méphitisme, l'encombrement interviennent aussi dans l'étiologie de la fièvre typhoïde (Vallet). L'eau impure, ne contenant pas de bacilles d'Eberth, apparaît comme jouant un rôle dans l'étiologie de la dothiénentérie dans les épidémies de Quimper (1886) et d'Angoulême (1880-1889) (Roger).

Bodin pense aussi à la possibilité de l'origine saprophytique de la fièvre typhoïde, dont le bacille, vivant dans la nature avec les caractères des bacilles inoffensifs éberthiformes ou coliformes, pourrait, dans certaines conditions, passer au stade de virulence. On sait, en effet, comme le dit Arnould, que le bacille typhique, ainsi que le vibrion cholérique, paraissent pouvoir exister dans les eaux sous des formes saprophytiques. Ces formes seraient capables de devenir pathogènes à un moment donné : il s'agirait d'une reprise de virulence, à la faveur de conditions encore inconnues, chez des germes temporairement devenus saprophytes en s'adaptant, pour vivre, au milieu aquatique. Ces conditions seraient peut-être en partie réalisées par le passage de ces germes dans un tube digestif malade, à résistance diminuée.

Enfin, l'expérimentation s'est emparée, elle aussi, de l'étiologie de la fièvre typhoïde.

Tarchetti (*Clinica medica italiana*, 1904) conclut nette-

ment de ces expériences que la dothiénentérie est d'origine colibacillaire. Deux fois sur six, le colibacille introduit dans la cavité péritonéale de lapins y a subi, au bout d'un certain temps, des modifications importantes : il ne coagulait plus le lait, ne donnait plus de gaz dans le bouillon lactosé, était rapidement agglutiné à 1 0/0 par le sérum du lapin correspondant, ce qui n'était pas le cas de la souche microbienne primitive En un mot, c'était une forme de paratyphique.

Doebert (*Archiv für Hygiene*, t. 62, fasc. I) a trouvé qu'après trois passages successifs à travers l'organisme du cobaye, une culture du « bacillus fecalis alcaligenes » (du groupe colibacillaire) était transformée de telle sorte qu'elle ne pouvait plus être distinguée d'une culture du bacille d'Eberth.

Les hypothèses de Rodet et Roux semblent ainsi se vérifier. Les notions acquises pour l'étiologie de certaines épidémies de fièvre typhoïde, pourront s'appliquer, peut-être, à celle de certains cas de choléra. Pour le choléra, comme pour la fièvre typhoïde, il existe des « porteurs de bacilles » (Bacillenträger). Rommelaere a trouvé le vibrion cholérique chez des malades atteints d'embarras gastriques ou de vomissements simples. Ermengen trouva le microbe spécifique dans les déjections d'individus assez peu malades pour n'avoir pas été obligés d'interrompre leurs occupations. Enfin Metchnikoff, Sanarelli décrivirent de nombreux vibrions dans le tube digestif des personnes saines. Finckler et Prior, dans les déjections des malades atteints de choléra nostras, décrivirent des vibrions absolument com-

parables à ceux de Koch. Lors de l'épidémie de Hambourg on a décrit toute une série de vibrions analogues à celui du choléra. On a trouvé aussi des vibrions cholériques dans les eaux des pays indemnes de choléra. Il existe donc toute une gamme de vibrions choléri formes, dont les termes ultimes sont représentés par de purs saprophytes, d'une part, et par des vibrions de Koch très virulents, d'autre part. Et le diagnostic différentiel entre ces diverses formes est même des plus délicats, comme on le sait. Ni la réaction de l'indol, ni le phénomène de Pfeiffer (tel qu'il est pratiqué avec du sérum-choléra frais), ni la réaction d'immunité, ni l'agglutination (qui a manqué dans le choléra d'Égypte ; Gotschlich), ni le pouvoir hémolytique des vibrions choléri formes (qui s'observe avec certains vibrions cholériques vrais ; Mühlem et Von Raven), ne sont pas absolument spécifiques. Il semble donc que tous ces vibrions ne sont que des variétés d'une seule et même espèce, pouvant, dans certaines conditions, présenter des oscillations notables de leur virulence.

L'analyse bactériologique des eaux a pu déceler le vibrion cholérique vivant comme en saprophyte dans des régions où la maladie était éteinte depuis longtemps ou n'avait jamais été signalée (Rénon, Russel, Sanarelli, Villgerodt). Tout se passe comme si le vibrion cholérique était un saprophyte vivant dans la nature et pouvant, sous certaines influences d'ordre cosmique ou vital, acquérir de la virulence. Il se pourrait que les diarrhées qui précèdent parfois certains choléras (Kelsch) agissent en exaltant la virulence des vibrions jusque-

là inoffensifs. De même on connaît aujourd'hui de nombreuses formes qui relient le bacille dysentérique type au colibacille. Les pseudo-dysentériques sont plutôt des para-colibacilles (Dopter). Même difficulté de distinguer les différents types de dysentériques entre eux (Dopter). Mêmes cas de catarrhe intestinal précédant ou correspondant à des épidémies abortives de dysenterie (Kelsch).

On peut donc dire, qu'à côté des types classiques de la fièvre typhoïde, du choléra, de la dysenterie, d'origine ectogène et de caractère épidémique, il existe des infections bâtardes, des entérites cholériformes et dysentériformes dues à la virulence exaltée des germes normalement existant dans l'intestin. Elles pourraient être dues à ces termes de passage entre le colibacille et les bacilles de Strong et de Flexner, d'une part, entre le colibacille et le bacille d'Eberth, d'autre part, ainsi qu'à des vibrions cholériformes qui relient les vibrions de l'intestin sain au vibrion de Koch. Ces entérites seraient ainsi, dans certains cas au moins, d'origine endogène et présenteraient surtout la forme sporadique. Ces considérations sont hypothétiques, mais il est certain que, même pour le développement des germes aussi virulents que la « virgule » de Koch, le terrain n'est nullement négligeable. On sait que Pettenkoffer, Emmerich, Metchnikoff ont pu impunément ingérer des cultures de ce microbe. Il semble que sa pullulation soit favorisée par certaines associations microbiennes, et il se pourrait fort bien que ces associations soient facilitées par des désordres gastro-intestinaux préalables.

On connaît toute l'importance des associations microbiennes dans les infections ; elle a été bien mise en évidence par les travaux de M. Roger. M. Bouchard a prouvé que les microbes sécrètent des substances favorisantes, qu'il appelle « anectasines » et qu'il assimile aux « aggressines » de Ball. MM. Charrin et Roger démontrèrent que ces substances agissent en entravant la vasodilatation et la diapédèse. Les microbes, même saprophytes, sécrètent donc des substances qui diminuent la résistance de l'organisme. M. Roger l'a observé avec le streptocoque.

Par contre, la nature endogène des embarras gastriques, des diarrhées idiopathiques, des ictères *a crapula*, de certaines appendicites, n'est pas douteuse. L'étude de l'embarras gastrique a montré la fréquence de l'indicanurie, signature des fermentations intestinales, dans cette maladie. Son étude chimique a mis en évidence l'absence fréquente d'acide chlorhydrique libre et de pepsine dans le suc gastrique. La suppression ou la viciation des sécrétions physiologiques provoque ainsi des fermentations secondaires par pullulation microbienne (Le Gendre). La diarrhée idiopathique présente la même étiologie. Tout aliment qui n'est pas intégralement digéré subit de véritables fermentations, dont les agents sont des organismes saprophytes originaires de l'appareil digestif. Que les fonctions digestives soient troublées, l'alimentation restant normale, ou que celle-ci devienne vicieuse chez un individu digérant bien, les conséquences seront les mêmes. Dans un cas comme dans l'autre, les ingesta subiront des transfor-

mations anormales (Kelsch). Les voies biliaires n'étant qu'une dépendance du duodenum (le cholédoque est un diverticule de la paroi duodénale), on s'explique facilement la propagation des catarrhes gastro-intestinaux à ce segment du tube digestif. C'est ainsi que naît souvent l'ictère catarrhal.

En ce qui concerne l'appendicite, on a remarqué que son apparition était favorisée par l'alimentation carnée, qui provoque des fermentations donnant des produits alcalins. Cette alcalinité favorise elle-même le développement des anaérobies qui sont presque constants dans les appendices malades (Veillon et Zuber) ; ils y sont accompagnés de certains aérobies (colibacille, streptocoque, etc.). Inutile d'ajouter que ces constatations intéressantes ne contredisent en rien la théorie classique de M. Dieulafoy.

Dans la pathologie infantile, les formes chroniques des gastro-entérites semblent être dues à des toxi-infections endogènes dont le point de départ est la dyspepsie causée par la suralimentation ou l'alimentation vicieuse. Elles sont favorisées par la chaleur, la débilité congénitale, l'hérédo-syphilis, la naissance prématurée, l'hérédité arthritique.

Dans toutes ces auto-infections gastro-intestinales, la rupture de l'équilibre, entre les ingesta et les sucs digestifs semble être la cause déterminante des troubles toxi-infectieux qui les caractérisent. Les facteurs principaux qui luttent contre l'envahissement de l'organisme par les microbes du tube digestif sont donc : l'alimentation rationnelle, l'intégrité des glandes élaborant les

sucs digestifs, le fonctionnement normal du système nerveux, l'intégrité de la paroi intestinale avec ses phagocytes, son épithélium, ses glandes mucipares.

Les voies urinaires sont protégées contre les microbes par leur balayage dû à la progression de l'urine, dont la réaction acide constitue un milieu défavorable pour les microorganismes.

Au niveau des organes génitaux de la femme on retrouve les propriétés bactéricides du mucus vaginal à réaction acide (Krönig, Walthard) et des exsudations qui se font à ce niveau (le vagin est dépourvu de glandes). On trouve, en plus, de nombreux leucocytes entre les cellules de son épithélium pavimenteux stratifié. Bref, la muqueuse du vagin se défend d'une façon analogue à celle de la muqueuse respiratoire : les microbes affaiblis par les sécrétions (des glandes du col utérin) et les exsudations sont ensuite phagocytés par des leucocytes migrateurs. Winter, Widal, Doederlein, Stroganoff, Krœnig et Menge, qui ont étudié la flore vaginale, ont tous constaté que les microbes du vagin sont dénués de virulence. Et même les espèces pathogènes introduites expérimentalement dans le vagin, comme Stroganoff, Menge l'ont vu avec le streptocoque et le staphylocoque, ne tardent pas à disparaître. La cavité utérine est normalement stérile.

La seule question vraiment intéressante se rattachant à la pathologie des organes génito-urinaires au point de vue qui nous occupe, c'est l'infection puerpérale par auto-infection. Il semble que sa réalité soit défini-

tivement établie actuellement, sans qu'on puisse évaluer exactement sa fréquence. L'infection puerpérale autogène est sous la dépendance de germes pathogènes facultatifs, c'est-à-dire d'agents microbiens qui nécessitent, pour devenir nocifs, des conditions spéciales de vitalité et de virulence, se rencontrant sur un terrain prédisposé (Jeannin).

Ce terrain prédisposé est réalisé par l'hyperglycémie et la déminéralisation de la grossesse (Charrin), par les intoxications, les hémorragies, les infections concomitantes.

Comme le dit M. Bovis : la grande discussion sur l'auto-infection puerpérale se ramène à l'appréciation des influences relatives du microbe et du terrain. C'est le mérite des auto-infectionnistes, et notamment de M. Ahlfeld, d'avoir rappelé le rôle capital que joue le terrain.

Les microbes des téguments cutanés sont excessivement nombreux. On en compte 40.215 par centimètre carré (Remlinger). 96 0/0 de ces microbes sont représentés par des staphylocoques. Normalement, la couche épidermique se défend contre eux par la production et l'expulsion des cellules cornées. Il se produit donc une perpétuelle éviction des microbes qui vivent sur elles. Les germes qui auraient pu pénétrer dans le tissu conjontif de la peau y seraient détruits par ses macrophages locaux et les microphages qui affluent avec le sang. Les globules blancs parcourent la couche du tissu conjonctif et l'épiderme. On peut les rencontrer

dans le stratum granulosum. Lorsque l'épiderme ou le derme se trouvent menacés d'invasion microbienne, il se produit aussitôt une accumulation de leucocytes de toutes sortes (Sabouraud).

En somme, la peau est bien protégée par la résistance mécanique de son épiderme et le phagocytisme des cellules du derme et des leucocytes. Elle présente une grande résistance à l'infection (caractères bénins du tubercule anatomique et du lupus).

Sous l'influence des poisons intestinaux la virulence des staphylocoques cutanés peut s'exalter. On voit alors apparaître des furoncles.

Les causes prédisposantes des infections cutanées d'origine externe chez l'enfant seraient, d'après d'Astros : le jeune âge, la débilité congénitale, l'hérédo-syphilis (qui facilite les septicémies secondaires), la tuberculose, les gastro-entérites, l'athrepsie, le rachitisme. La cause provocatrice de ces infections sont les microbes normaux de la peau et des glandes. Mais à côté de ces infections d'origine cutanée il en existe d'autres, d'origine interne, venant du tube digestif, des voies respiratoires, des infections ombilicales, etc. Les fièvres éruptives peuvent réveiller la virulence d'un microbisme saprophytique de la peau et créer des manifestations septico-pyohémiques (d'Astros).

Nous avons ainsi rapidement passé en revue les tissus et les organes menacés continuellement par la flore microbienne qui tend à les envahir. L'organisme lui oppose des barrières mécaniques, l'atténue dans sa

virulence et la détruit par ses phagocytes. Mais que ces facteurs se trouvent en défaut, et les microbes passent facilement dans les tissus, les vaisseaux lymphatiques et sanguins. Le même phénomène se produit lorsque la virulence du microbe venu du dehors est considérable (hétéro-infections). L'organisme peut réagir à cette pénétration des germes par des réactions locales (suppurations, œdèmes, tubercules, etc.) ; mais il est établi, que des microbes, même virulents, peuvent traverser les muqueuses, sans provoquer ni lésions, ni réactions. C'est ainsi que le bacille de Koch passerait dans certains cas de l'intestin dans les organes.

D'une façon générale, le bacille, après avoir traversé la peau ou les muqueuses, passe dans le système lymphatique : l'étape lymphatique de l'infection suit l'étape catarrhale. Mais lorsque le germe est très virulent, il peut rapidement envahir l'économie et créer une infection générale. Dans les auto-infections pourtant, où le microbe n'a pas besoin d'exalter d'une façon considérable sa virulence pour agir, car il devient envahissant dès que les défenses organiques diminuent pour une raison quelconque, l'étape lymphatique ou ganglionnaire semble jouer un rôle appréciable dans l'évolution de l'infection.

Le ganglion lymphatique est un organe protecteur de l'économie. C'est une glande cytogène, productrice de globules blancs. Mais en même temps c'est un centre important de cytolyse (Delamare) ; les éosinophiles, les cellules d'Ehrlich y essaiment leurs granulations. On y a trouvé une amylase (Rossbach), une thrombase

(Foa et Pellacani), une lipase (Polain), l'entérokinase (Delezenne), le fixateur (Metchnikoff), la macrocytase (Tarassewitch). Le ganglion paraît donc se comporter comme une glande, c'est-à-dire comme un organe qui, par destruction partielle ou totale de ses éléments, livre à la circulation un produit utile aux besoins de l'organisme (Delamare).

On sait que les cendres des globules blancs, qui semblent se détruire partiellement dans les ganglions, sont riches en matières minérales (Na, K, Ca, Mg, Fe, Ph, I) ; celles-ci favorisent l'action des diastases, augmentent les échanges respiratoires, relèvent le taux de l'urée, influencent le système nerveux, accroissent la résistance aux maladies, d'après Charrin et Le Play. Suivant Asher, les produits de désassimilation provoqueraient le fonctionnement glandulaire du ganglion, et le résultat de ce travail serait la transformation des déchets de la vie cellulaire. Les actes de défense contre l'invasion microbienne sont unis ici aux actes intimes de nutrition (Delamare).

Ce n'est pas seulement en exerçant une action phagocytaire que le ganglion protège l'organisme. Il semble établi qu'il sécrète des substances bactéricides et anti-toxiques (Roger). Pendant l'immunisation des animaux les ganglions produisent des antitoxines (Pfeiffer et Marx). On comprend ainsi pourquoi les microbes qui ont été trouvés dans les ganglions des individus sains, s'y trouvent à l'état atténué. Manfredi, qui (en collaboration avec Perez) sur les ganglions des 85 animaux a trouvé des bacilles dans 75 cas, a établi que ces bacilles

perdent peu à peu leur virulence, et, à la longue, finissent par être détruits par un procédé spécial (Roger). Plus récemment, Hess (*Centralbl. f. Bacter., I., Origin.*, t. XLIV, 23 mai 1907) a vu que dans un certain nombre de cas, l'examen bactériologique des parties profondes des amygdales, des ganglions lymphatiques du cou, des bronches, des ganglions mésentériques, ne laisse pas que d'être positif chez les personnes chez lesquelles rien ne justifie, *a priori*, la présence de microbes. Il a été ainsi constaté (sur 36 cadavres) la présence de streptocoques, de staphylocoques, de pneumocoques, de colibacilles, de bacilles pseudo-diphtériques et de sarcines. Le pouvoir pathogène de ces différents microbes, est, d'après l'auteur, atténué dans la plupart des cas, sinon complètement annihilé.

M. Marcel Labbé (*Presse Médicale*, 1906, n° 97) résume ainsi le rôle des ganglions lymphatiques :

Si le microbe est de faible virulence, l'infection s'arrête au ganglion; si le microbe est de virulence moyenne, l'infection dépasse le ganglion, mais après avoir subi une atténuation; isolé du ganglion, il est moins virulent qu'isolé au niveau du foyer d'infection primitive. Perez a pu obtenir, par passage répété dans les ganglions, l'affaiblissement du pneumocoque, du bacille typhique, du bacille pesteux, du staphylocoque, de la bactéridie charbonneuse, du bacille de Koch. Au cours des infections, le ganglion remplit une double fonction : 1) il exerce la phagocytose à l'égard des microbes ; les cellules endothéliales et conjonctives et les leucocytes mononucléaires des sinus ganglionnaires se transfor-

ment en macrophages ; 2) il donne en outre naissance à de nombreux leucocytes mononucléaires qui passent dans la circulation sanguine et vont contribuer à la défense contre l'infection générale (M. Labbé).

Cette production de leucocytes mononucléaires est importante, car ils agissent comme phagocytes (macrophages) et comme agents producteurs des antiloxines (Metchnikoff). Aussi MM. Bezançon et Labbé (*Presse Médicale*, 1903, n° 37) ont-ils pu établir des rapports entre la mononucléose et l'immunité. D'après ces auteurs, les maladies à polynucléose n'entraînent pas en général à leur suite d'immunité durable. La leucocytose polynucléaire est l'apanage des états inflammatoires résultant de l'action des microbes saprophytes aérobies, hôtes habituels de nos téguments et de nos muqueuses (staphylocoque, streptocoque, pneumocoques, etc). Le phlegmon, l'érysipèle, la pneumonie, les angines sont essentiellement récidivantes. Les maladies à mononucléose sont, au contraire, celles qui laissent après elles une immunité assez solide pour que la récidive ne se produise pas ou soit exceptionnelle (coqueluche, oreillons, fièvres éruptives, variole, vaccine, varicelle, rougeole, fièvre typhoïde, typhus). D'autre part, au moment de la convalescence des maladies à polynucléaires, la polynucléose disparaît et une réaction mononucléaire s'ébauche. L'inversion de la formule hémoleucocytaire est brusque dans les maladies à crise, comme la pneumonie. Ainsi, dans les maladies à polynucléose, de même que dans celles à mononucléose, la réaction mononucléaire semble être en rapport avec la constitution de l'immu-

nité ; cette immunité est en quelque sorte proportionnelle à l'intensité et à la durée de la mononucléose.

M. Roger a montré que l'immunité est la résultante de conditions multiples. On connaît, à la suite des travaux de M. Roger, de Charrin et autres auteurs, l'importance des propriétés bactéricides des humeurs dans sa production.

Or, Batelli et Mioni (C. R. Soc. Biol. Tome LVI, 25 mars 1904) croient pouvoir conclure, que les substances bactéricides de la lymphe et du sérum sanguin semblent provenir, pour une grande part du moins, des leucocytes mononucléaires. Ceci semble s'accorder avec les vues de MM. Bezançon et Labbé. Reste à savoir, si ces macrophages sont des producteurs ou des transporteurs des substances bactéricides, dont ils se chargeraient, comme ils se chargent d'I., de Hg., d'As., etc.

Ils se pourrait que les mononucléaires apparaissent dans le sang en même temps que les substances bactéricides et sans les produire. Nous verrons plus loin comment on pourrait peut-être interpréter cette coïncidence. Disons seulement que la provenance d'une substance trouvée dans le sang n'est pas toujours facile à établir. C'est ainsi, par exemple, que Portier fait provenir les oxydases du sang des leucocytes, tandis que Abelous et Biarnés leur attribuent une tout autre origine.

Si le ganglion n'arrive pas, par ses substances bactéricides et antitoxiques, par ses phagocytes, à arrêter et à détruire le microbe, celui-ci passe dans le sang. S'il est très virulent, il crée une infection générale. Mais le ganglion a pu l'atténuer, sans l'arrêter ; et les

propriétés bactéricides du sang finissent alors par le rendre inoffensif.

Le sérum possède à l'état normal, des propriétés bactéricides (Roger). Les travaux de Grohmann, de Fodor, de Flügge, de Nuttal, de Nissen, de Behring, de Buchner, de Karlinski, de Stern, de Hankin, d'Ogata et Yasuhara, de Sanarelli, de Phisalix, de Gioxa et Guarnieri, contribuèrent à établir ce fait.

Les propriétés bactéricides du sang varient parallèlement aux variations de la réceptivité des animaux (Roger). MM. Roger et Charrin (1889), M. Roger (1890) ont montré qu'à la suite des vaccinations le sérum devient un mauvais milieu de culture pour le microbe contre lequel on a prémuni l'animal.

Ces résultats ont été confirmés par Behring et Nissen, par Zassiein. Le sérum des vaccinés est encore capable de modifier la forme des bactéries qui finissent par se développer ; il exerce sur elles une action agglutinante ; il diminue leurs fonctions et leur virulence (Roger).

Inversement, chez l'animal dont la résistance au virus se trouve diminuée, les propriétés bactéricides des humeurs sont affaiblies (Roger, Bakunin et Boccardi, Bastin, Montuori).

La substance bactéricide des sérums normaux est détruite par le chauffage à 55°. Elle est identique à l'alexine (complément, cytase) et très vraisemblablement aussi à l'opsonine. L'injection à un animal d'un sérum anticytolytique empêche chez lui l'action normale de l'alexine et le prive des propriétés bactéricides et cyto-

lytiques ; l'animal perd son immunité et ne résiste plus à l'infection par les microbes auxquels il était réfractaire (J. Courmont).

Dans les sérums des vaccinés on trouve, à côté de l'alexine, une sensibilisatrice (fixateur, ambocepteur) spécifique, qui n'est détruite qu'à 60 ou 65°. Elle se fixe sur le microbe et facilite ainsi l'action de l'alexine. Il est classique de comparer ce phénomène au mordançage d'un tissu qui fixe ensuite la couleur, ou bien encore à l'action de l'entéro-kinose (sensibilisatrice) sur le trypsinogène (alexine) qui serait ainsi fixé sur la molécule albuminoïde qu'il attaque. Quant à la nature chimico-physique de ces substances, qui d'ailleurs ne sont considérées par certains auteurs que comme des propriétés, elle reste totalement inconnue. Ogata, Montuori, pensent que l'alexine est un ferment.

Un sérum perd son pouvoir bactéricide lorsqu'on le soumet à la dialyse, c'est-à-dire lorsqu'on lui enlève ses sels (Buchner). Ferrata (*Berlin. Klin. Woch.*, 2 avril 1907) a prouvé également, que la cytase n'agit plus en absence de sels. Lorsqu'on soustrait des sels à du sérum, la cytase se décompose en deux substances dont une passe dans la solution (substance thermo-labile) et l'autre est entraînée avec la globuline du sérum. Chacune de ces substances est inactive en elle-même, mais, lorsqu'on les réunit, en présence de sels, elles reconstituent une cytase active (Ferrata). Sachs et Ternuchi ont vu aussi, que l'alexine est inactive dans un milieu exempt de sels. Comment agit l'alexine ? On ne peut formuler là-dessus que des hypothèses. En admettant qu'elle soit de

nature diastasique, il faut la considérer comme un catalysateur (V. Henri). Mais on n'est pas fixé davantage sur le rôle des catalysateurs dans les réactions chimiques. Pour M. Le Bon, ils ne seraient que des libérateurs de l'énergie intra-atomique.

Armstrong, en partant de l'hypothèse de Faraday, que « les forces appelées affinité chimique, et électricité ne sont qu'une seule et même chose », a défini l'action chimique (exothermique) comme « l'électrolyse inverse », nécessitant ainsi dans toute réaction les conditions obtenues dans le circuit voltaïque et la présence d'au moins trois substances. Son hypothèse est que la complication, et non la simplification précède la plupart, sinon toutes les transformations chimiques, et que des systèmes moléculaires complexes sont tout d'abord formés par les substances réagissantes ; celles-ci, en se décomposant, présentent un réarrangement de leurs parties, ce réarrangement ayant lieu par suite du fait que des éléments qui étaient primitivement séparés, sont mis dans une « sphère d'activité » commune à l'intérieur de laquelle il leur est possible d'agir. Il établit que c'est généralement la fonction du catalysateur d'effectuer une telle condensation et les systèmes ainsi formés peuvent être regardés comme des circuits voltaïques. Il est donc probable que le catalysateur aide simplement en complétant un circuit voltaïque (Couroy. *Rev. gén. des sciences*, 30 juin 1902). Tout cela est parfaitement hypothétique, il faut bien l'avouer.

Une intéressante tentative d'explication des réactions d'immunité a été faite récemment par les physico-chi-

mistes, tels que MM. Victor Henri, Iscovesco, Stodel. Pour M. Victor Henri, les réactions d'immunité sont toujours des réactions entre plusieurs colloïdes différents. Elles obéissent à la loi d'adsorption (ou concentration des substances dissoutes autour des granules colloïdaux).

Les diastases sont des catalysateurs colloïdaux. Il faudra, pour qu'une diastase, qui est constituée par une suspension de granules ultra-microscopiques, puisse agir sur un corps déterminé, que ce corps puisse être adsorbé par les granules. Cette adsorption du corps par les granules de la diastase est le premier acte de l'action diastasique. Le second est le processus chimique, qui se passe au contact des granules diastasiques. L'intensité de l'adsorption d'un colloïde par un autre colloïde est influencée par des électrolytes. Ceux-ci soit favorisent l'adsorption (mordants), soit l'empêchent (décolorants) (Stodel).

De même M. Iscovesco écrit : pour que deux colloïdes, dont l'un à fonction ferment et de même signe électrique réagissent l'un sur l'autre, la présence d'un électrolyte à charge contraire double est indispensable.

On peut toujours par des électrolytes ou des colloïdes nouveaux favoriser l'adsorption du colloïde B par le colloïde A ou au contraire l'empêcher ; ces corps seront des mordants et des antimordants (V. Henri). La nature de ces différents corps n'est pas spécifique au sens strict du mot ; si le B est négatif et que A le soit aussi, tous les sels des métaux bivalents seront des mordants.

Pour V. Henri, l'hypothèse de la dualité des substan-

ces hémolysantes n'est pas nécessaire. Le chauffage à 56° produit des modifications des colloïdes du sérum (V. Henri et Mlle Cernovodeanu). Tout se passe comme si les granules colloïdaux du sérum étaient devenus moins stables, comme s'ils avaient augmenté de volume. Mayer a pu voir à l'ultra-microscope la formation d'amas de granules dans ces conditions. Ces amas de granules ne peuvent plus agir comme avant le chauffage. L'action du sérum normal sur le sérum chauffé pourrait se réduire à la désagrégation des groupements formés. « On peut espérer que l'on arrivera par des corps autres que ceux qui sont contenus dans un sérum normal à restituer à un sérum chauffé son activité primitive. Ce seraient des alexines artificielles ». V. Henri.

Dans l'hypothèse des anticorps-colloïdes le rôle de la sensibilisatrice se réduirait donc à celui d'un mordant. Mais on a vu que les mordants ne sont pas spécifiques au sens strict du mot. Une toxine électro-négative (comme la toxine tétanique par exemple) pourrait être adsorbée par une alexine également électro-négative (en admettant qu'elle le soit) grâce à l'intervention d'un sel d'un métal bivalent (un sel calcique par exemple). De même, pour l'action de l'alexine sur un microbe.

Ces considérations expliqueraient l'absence de caractères physico-chimique nets pour différencier les sensibilisatrices spécifiques autrement que par la réaction biologique du sérum des vaccinés.

Les toxines comme les antitoxines, dit M. Bouchard (*Traité de pathologie générale*), pourraient n'être que des paroles, n'être que l'expression de constitutions di-

verses de mêmes substances chimiques. La différence pourrait être non chimique, mais optique. Les expériences de Chabrié semblent servir d'appui à cette hypothèse.

On pourrait donc penser, en partant des idées de M. V. Henri et de M. Bouchard, que l'immunité modifie la structure stéréo-chimique de l'alexine normalement présente dans le sang, ou bien qu'elle agit sur d'autres colloïdes et électrolytes du sérum de façon à rendre l'alexine plus stable. Celle-ci supporterait alors un chauffage à 60° ou 65° et serait ramenée à son état actif par le sérum normal, comme l'a indiqué V. Henri.

Il est certain pourtant que d'autres explications de ces phénomènes sont également possibles. Pourtant la conception de M. V. Henri explique l'action de l'alexine seule dans les sérums normaux : les électrolytes qu'on y trouve peuvent servir de sensibilisatrice (mordant) facilitant l'adsorption de la substance bactéricide par des microbes banaux.

Pour résumer les défenses opposées par l'organisme à son envahissement par les microbes, on peut dire qu'elles se réduisent à l'affaiblissement des germes et à leur destruction par les leucocytes. Atténués par le mucus et les sucs digestifs à la surface des muqueuses les germes subissent l'action bactéricide des humeurs, dès qu'ils ont traversé la peau et les muqueuses ; les leucocytes s'en emparent, alors et les digèrent.

Ces deux actes différents, action bactéricide des humeurs et phagocytose, semblent dépendre de l'inter-

vention d'une seule et même substance, l'opsonine qui paraît être identique à l'alexine.

On sait qu'une lésion localisée est une manifestation d'une infection atténuée. Bastin a vu que chez deux femmes atteintes d'abcès locaux le sang était plus bactéricide que normalement vis-à-vis du staphylocoque ; au contraire, en produisant des lésions locales qui se généralisaient plus tard, il a reconnu que l'envahissement de l'organisme était procédé d'une diminution du pouvoir bactéricide (Roger). Denys et Leclef, d'autre, part ont vu que l'inoculation de streptocoque provoque un afflux de leucocytes, qui restent inactifs chez les non vaccinés et qui phagocytent les microbes chez les vaccinés. Dans ce dernier cas il ne sont pas plus nombreux que chez l'animal neuf, mais ils trouvent devant eux des microbes affaiblis par le sérum (Roger).

Le parallélisme entre l'état bactéricide du sang et l'intensité de la phagocytose est très net dans ces observations. Wright, en créant le terme d' « opsonine » fixa cette action du sérum sur le microbe dans l'acte de la phagocytose. L'article de M. Levaditi résume bien l'état actuel de l'étude des opsonines (*Presse médicale*, août et sept. 1907). Nous lui emprunterons les principaux passages.

Les opsonines sont des substances solubles contenues dans les sérums normaux ou les immun-sérums spécifiques et qui interviennent dans l'acte de la phagocytose pour l'exagérer et le rendre plus efficace. Les phagocytes sont constamment en présence des humeurs et par conséquent soumis à l'influence des opsonines

contenues dans ces humeurs. Il existe pourtant une phagocytose spontanée. Mais elle se fait surtout vis-à-vis des microbes dépourvus de pouvoir pathogène (cela a été constaté pour le streptocoque) et est beaucoup moins prononcée (Wright et Douglas). L'opsonine, substance active des sérums, se détruit par le chauffage (10 min. à 60°) et se fixe sur le corps des microbes dont elle favorise la phagocytose. Les bactéries sensibles à l'action opsonique du sérum normal humain sont : bacille typhique, vibrion cholérique, bacille dysentérique, colibacille, staphylocoque, pneumocoque, streptocoque (Wright et Douglas).

Les qualités opsoniques des sérums neufs sont liées au complément (alexine, cytase). L'alexine serait donc une substance thermolabile existant dans chaque sérum frais et agissant sur les microbes dont elle provoquerait la bactériolyse ou la phagocytose.

Les immun-sérums jouissent des propriétés bactéricides spécifiques. Denys et Leclef attribuent l'immunité antistreptococcique aux propriétés opsonisantes spécifiques du sérum. Les immun-sérums sont au plus haut degré doués de pouvoir opsonisant et leurs qualités opsoniques sont en rapport avec leur richesse en ambocepteur spécifique (sensibilisatrice). Neufeld établit pourtant une distinction entre l'ambocepteur et l'opsonine spécifique : il existe des sérums spécifiques très opsonisants et qui cependant se montrent complètement dépourvus d'ambocepteur (sérum anti-streptococcique et anti-pneumococcique).

Les opsonines sont très fragiles : à 37° elles dispa-

raissent en quelques jours et sont détruites en quelques heures lorsqu'on les expose au soleil. L'acide lactique et certains sels en atténuent ou en suppriment l'activité (Hektoen et Ruediger). D'après Wright et Dean, la résistance plus grande de l'opsonine dans les immun-sérums spécifiques tiendrait uniquement à sa force, ou, si l'on préfère, à son abondance. Il n'y aurait là qu'une question de dose, de quantité et non de qualité. Les opsonines paraissent tout à fait à rapprocher des anti-corps bactériolytiques (Jousset, *Presse médicale*, 15 mai 1907)

Dans les différentes infections (furonculose, tuberculose, fièvre typhoïde) on observe un abaissement de l'index opsonique (ou rapport du nombre des microbes phagocytés en 15 minutes par un leucocyte du malade, au nombre des microbes englobés en même temps par un leucocyte normal) vis-à-vis du microbe de la maladie. La diminution de l'index opsonique au cours de la fièvre typhoïde s'observe dès le début de l'affection et s'étend aussi à d'autres microbes que le bacille d'Eberth (Breton et Petit. Soc. Biol., 31 mai 1907). D'autre part, M. Chantemesse a montré que le phénomène créé dans le corps du malade typhique par l'injection du sérum anti-typhoïde est un phénomène d'opsonisation (*Bulletin Méd.*, 28 sept. 1907). Le même savant a vu que l'injection de nucléinate de soude provoque une hyperleucocytose à type principalement mononucléaire, accompagnée d'une élévation de l'index opsonique.

Étant donné l'importance considérable des opsonines dans les phénomènes de défense contre l'infection, on a cherché à se rendre compte de leur origine. On a

émis l'hypothèse de leur provenance leucocytaire. Mais Neumann (*Centralbl. f. Bacter., I., origin.*, t. XLIV, 23 mai 1907) n'a trouvé ces substances qu'à l'état de traces dans les extraits leucocytaires quel qu'en fut le mode de préparation. On ne saurait donc affirmer rien de précis quant à l'origine leucocytaire des substances en question (Neumann).

Mlle Fassin (*Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, n° 9, 1907), en injectant sous la peau des chiens et des lapins des produits thyroïdiens (extrait aqueux de glande fraîche, thyroïdine de Burroughs et Welcome), a vu que ces injections étaient rapidement suivies de l'augmentation de la teneur du sérum en alexine. On peut constater cette augmentation déjà dix minutes après l'injection ; elle atteint son maximum dans les vingt-quatre heures ; puis la teneur en alexine revient plus ou moins vite à la normale. L'alexine a été caractérisée par des expériences *in vitro* d'hémolyse d'hématies d'espèces étrangères, sensibilisées par un sérum spécifique chauffé, par la transformation en granules de vibrions cholérique sensibilisés, par le pouvoir bactéricide vis-à-vis du bacille d'Ebert, enfin, dans certains cas, par l'hémolyse d'hématies étrangères non sensibilisées. Fait intéressant, cette augmentation de la teneur du sérum en alexine après l'injection de produits tyroïdiens ne s'est pas produite dans les expériences comparatives chez des animaux témoins, auxquels on injectait de la solution physiologique de la NCl, du bouillon ou de l'extrait d'autre organe tel que la rate.

L'administration de produits thyroïdiens par la bouche

donne des résultats analogues aux précédents. Enfin, on constate une diminution notable de l'alexine hémolytique et bactéricide (jamais une disparition complète) chez des animaux thyroïdectomisés (Fassin). Les traumatismes opératoires seuls, la splénectomie, par contre, n'exercent aucune influence sur la teneur du sérum en alexine (Fassin).

Étant donné que certains auteurs rapprochent les opsonines des alexines, il nous a paru intéressant d'étudier l'action des préparations thyroïdiennes sur l'index opsonique. Nous nous sommes adressé au lapin auquel nous faisions des injections d'extrait thyroïdien. L'animal recevait sous la peau de 1 à 2 centimètres cubes d'extrait et vingt-quatre heures plus tard on déterminait son index opsonique vis-à-vis du staphylocoque (échantillon dépourvu de grande virulence). Nous nous sommes servi pour cela de la technique indiquée par M. Levaditi : recueillir du sang, pour préparer les sérums, à l'animal injecté et à l'animal témoin ; recueillir du sang du témoin — nous nous sommes servi du sang du cœur — dans du sérum physiologique additionné de citrate de Na, centrifuger, décanter, laver au sérum physiologique pur, recentrifuger, décanter, recueillir la couche superficielle de leucocytes ; aspirer dans des tubes de Wright des volumes égaux de leucocytes de sérum et d'émulsion de staphylocoques dans du sérum physiologique , placer ces tubes à l'étuve pour quinze minutes ; faire des préparations, sécher, fixer dans de l'alcool-éther ; colorer à la thionine, examiner avec un objectif à immersion.

Dans ces conditions nous avons toujours vu, que l'index opsonique augmentait à la suite de l'intro duction de l'extrait thyroïdien dans l'organisme des lapins: il oscillait alors entre 2 et 3. Dans un cas, ayant recueilli des sérums, nous nous en sommes servi vingt-quatre heures plus tard. L'index était encore supérieur à 1, quoique la différence était un peu moins accusée (index = 1,55).

Nous avons voulu savoir si cette action de l'extrait thyroïdien pouvait être rattachée à l'influence de l'iodothyrine préparée par Baumann et qui semble pouvoir remplacer dans le traitement de certains cas de myxœdème la glande thyroïde totale ou son extrait. Nous nous sommes servi d'ampoules renfermant 4 centigrammes d'iodothyrine par 2 centimètres cubes; 2 centimètres cubes d'extrait thyroïdien correspondent à 60 centigrammes de glande sèche et, approximativement, à 20 centigrammes de thyréoglobuline renfermant 1,6 0/0 d'iode. En admettant que la thyréoglobuline est une combinaison de l'iodothyrine avec des matières albuminoïdes, comme le pense Baumann, les 20 centigrammes de thyréoglobuline correspondraient à 3 cgr. 2, d'iodothyrine (contenant 10 0/0 d'iode). Les ampoules dosées à 4 centigramnes d'iodothyrine par 2 centimètres cubes correspondraient donc approximativement aux ampoules d'extrait thyroïdien, comme teneur en iodothyrine ou iode.

On pouvait s'attendre, *a priori*, que l'action de ces deux préparations sur l'index opsonique serait comparable. Or, il n'en fut rien. L'iodothyrine a constamment

abaissé l'index au lieu de l'élever, comme l'extrait.

L'index a oscillé dans ces expériences entre 0,74 et 0,88.

Ce résultat semble donc confirmer les idées de Oswald qui soutient que l'iodothyrine n'existe pas à l'état libre dans l'organisme et que la substance active du corps thyroïde est la thyréoglobuline. L'iodothyrine ne serait qu'un produit de décomposition des iodalbuminoïdes thyroïdiens normaux (Pouchet). Elle n'améliore pas de façon certaine le myxœdème (Arthus), et son usage ne paraît pas présenter de grands avantages sur les iodiques (Pouchet).

Comment agit l'extrait thyroïdien ; est-ce directement ou bien est-ce par l'intermédiaire d'autres organes, en particulier les organes hématopoiétiques? Il semble que la première hypothèse soit la vraie. En effet, l'extrait n'augmente pas d'une façon appréciable le nombre des leucocytes (Pouchet). Il est vrai, que Merklen et Walther, Lebreton et Vaquez ont vu augmenter, sous l'influence de l'extrait thyroïdien, la proportion des grands mononucléaires. Mais la présence de ces leucocytes pourrait n'être que la conséquence d'une surproduction de composés iodés par le corps thyroïde : Lortat-Jacob a montré que les globules blancs sont les agents chargés de la répartition de l'iode dans l'organisme, et parmi ces leucocytes ce sont précisément les mononucléaires qui s'acquittent de cette tâche.

Les iodiques provoquent d'ailleurs une mononucléose (Lortat-Jacob).

D'autre part, M^lle^ Fassin a vu que l'extrait de rate,

organe riche pourtant en leucocytes mononucléaires, n'augmentait pas la teneur en alexines du sérum normal.

Nous n'avons pas étudié l'action de cet extrait au point de vue de son influence sur les opsonines. Mais étant donné l'analogie indiquée entre les opsonines et les alexines, il est vraisemblable que le résultat de cette étude serait également négatif.

Disons aussi que l'iodothyrine qui abaisse l'index opsonique provoque cependant une leucocytose. On peut donc admettre que c'est par sa sécrétion interne que le corps thyroïde introduit les opsonines dans les humeurs de l'économie. Il se pourrait d'ailleurs fort bien, cela est même très probable, que d'autres organes à sécrétion interne agissent dans le même sens. Nous avons vu ainsi l'index opsonique monter à la suite des injections de néphrine, quoique d'une façon moins accusée qu'avec l'extrait thyroïdien. N'a-t-on pas retrouvé la matière colloïde, qui représente la sécrétion (ou l'une des sécrétions) de la thyroïde, dans l'hypophyse (Ebner) et peut-être les lobules thymiques (Livini) (Kohn l'a signalée dans les vésicules ciliées des parathyroïdes)? Et ne sait-on pas que le corps thyroïde a des liens multiples (par ses « hormones », dirait Starling) avec d'autres organes qui peuvent exercer des fonctions de suppléance ? C'est ainsi par exemple que le corps thyroïde présente des rapports fonctionnels avec les organes génitaux (surtout évidents pour l'ovaire, ce qui a été bien résumé par Jardry), l'hypophyse (Caselli), le thymus (Marie, Cadeac et Guinard, Bourneville,

Gley), le pancréas (Lorand, Pirera), les capsules surrénales (Hallion), la rate (Bardeleben) et très vraisemblablement aussi le foie.

Le rôle que jouent les différents organes dans les infections est d'ailleurs bien connu aujourd'hui.

Nous avons déjà insisté sur les fonctions des ganglions lymphatiques. M. Roger a montré que le foie peut détruire 64 doses mortelles de bactéridies charbonneuses et 8 doses mortelles de staphylocoques. Par ses fonctions antitoxiques il prévient les auto-intoxications d'origine intestinales qui favorisent les infections. D'après M. Roger le pronostic de l'érysipèle est en grande partie subordonné à l'état du foie. Le foie par sa fonction glycogénique intervient aussi dans la production de la chaleur animale : son poids est même proportionnel à la surface cutanée par où se perd le calorique. Or, Charrin a montré que l'hypothermie permet de surmonter l'immunité ; l'état bactéricide ou antitoxique diminue et l'infection triomphe. Rappelons les succès de la « paratoxine » de Gérard et Lemoine.

Le poumon présente un organe protecteur contre les streptocoques (Roger). Il atténue aussi certains poisons en présence de l'oxygène (Roger). La moelle osseuse semble posséder des propriétés antitoxiques ; elle réagit dans les infections (Roger et Josué) ; Polacci, Pernice, Fischer ont vu que la suppression fonctionnelle ou anatomique d'un rein affaiblit la résistance de l'organisme à l'infection expérimentale. Le rein paraît donc jouer un rôle important dans les défenses de l'organisme (Charrin). L'action des produits de la sécrétion

interne du rein est antitoxique (Teissier et Frenkel). Les infections s'accompagnent parfois d'hypoépinéphrie (Sergent). La sécrétion interne du testicule élève le rapport azoturique, facilite les oxydations, abaisse la toxicité des poisons internes ou microbiens, défend l'économie contre les auto-intoxications et les infections (Charrin).

Torulli et Lo Monaco ont noté une moindre résistance aux maladies intercurrentes chez des animaux déthymés. Par contre, l'extirpation de la rate semble avoir peu d'influence sur la marche des infections (Roger, Georgiewsky).

Les modifications de l'alcalinité du sang en rapport avec les infections ou les états qui y prédisposent ont été soigneusement étudiées par les différents auteurs. La diminution de cette alcalinité (au tournesol et non d'après les procédés électriques de son évaluation) a été constatée au cours des infections, dans le surmenage, dans les dyscrasies acides, consécutivement aux injections de l'acide lactique. Il est intéressant, que l'acide lactique qui semble être produit en excès dans le surmenage abaisse les propriétés bactéricides des humeurs. Arloing inocule une culture de charbon symptomatique qui demeure sans effet ; à ce moment il ajoute dans le muscle un peu d'acide lactique et l'animal succombe. Cet acide intervient en débilitant le terrain (Roux et Nocard). Nous avons rappelé plus haut que l'acide lactique détruit les opsonines. Fait curieux : M. Bérard a vu que dans les congestions thyroïdiennes expérimentales réalisées par un surmenage excessif apparaissait une sécrétion en quantité exagérée d'un produit

incomplètemnt élaboré (sans réactions colorantes normales (*Gaz. des Hôp.*, 26 nov. 1907). Cette insuffisance thyroïdienne passagère liée à la destruction des opsonines par l'acide lactique, pourrait peut-être intervenir, à côté d'autres facteurs, dans la pathogénie des infections consécutives au surmenage.

Enfin, le rôle des réactions nerveuses dans les infections est primordial (Roger).

Nous voyons donc que toute une série d'organes exercent une influence sur l'évolution des maladies infectieuses. Vouloir accorder un rôle exclusif à l'un d'eux, serait schématiser beaucoup trop l'étude des phénomènes de défense organique. Pourtant il semble qu'il est juste d'insister un peu sur certaines fonctions du corps thyroïde en rapport avec ces processus de défense.

L'endostyle des ascidies est une évagination du sac branchial. Cet organe reste ouvert, chez l'amphioxus, dans la cavité branchiale. Le corps thyroïde de tous les vertébrés a une origine analogue (Wiedersheim, Lehrbuch der vergleichenden Anatomie). L'embryogénie, comme la phylogénie, montre que cet organe présente au début une structure nettement glandulaire (Wiedersheim). Aussi M. Garnier (*Presse médicale*, 12 déc. 1906) a-t-il eu raison de dire, que la thyroïde est une glande à sécrétion externe dont l'appareil excréteur a été remplacé par les lymphatiques ; c'est une glande à sécrétion externe et à sécrétion interne (comparable au rein par exemple). Pour cet auteur, à côté du produit (substance colloïde) qui remplit les vésicules, d'autres

substances sont formées qui sont reprises immédiatement par le sang. De toute façon les produits élaborés par le corps thyroïde passent dans le sang, directement ou par l'intermédiaire des lymphatiques. On peut donc dire qu'au point de vue physiologique la thyroïde est avant tout une glande à sécrétion interne, chez l'homme du moins.

Au point de vue histologique, elle est formée d'une multitude de follicules ou vésicules dont la paroi est recouverte d'un épithélium. Les cellules principales « à protoplasma clair et les cellules colloïdes », granuleuses, représentent les mêmes éléments histologiques à l'état de repos et à l'état d'activité. Les cellules thyroïdiennes élaborent deux substances différentes : l'une, la substance chromophobe, d'origine protoplasmique ; l'autre, la substance chromophile, d'origine nucléaire (Andersson) ; la première constituerait la « matière colloïde », la seconde serait un ferment, le « ferment thyroïdien » (Andersson). Les produits de sécrétion sont déversés dans la cavité folliculaire, où ils constituent la substance colloïde, et de là passent dans le système lymphatique.

Les troncs collecteurs du système lymphatique thyroïdien aboutissent : 1° au ganglion prélaryngé ; 2° à des ganglions sous-sterno-mastoïdiens ; 3° aux ganglions prétrachéaux ; 4° aux ganglions de la chaîne récurrentielle (Poirier et Cunéo). Il est intéressant de constater que les lymphatiques des muqueuses des voies respiratoires ainsi que ceux de la partie supérieure des voies digestives, (muqueuses nasale, buccales, pharyngienne,

laryngienne, trachéo-bronchique ; poumons, amygdales) aboutissent, directement ou par l'intermédiaire d'autres ganglions, aux mêmes groupes ganglionnaires e paraissent ainsi subir l'action de la sécrétion thyroïdienne encore concentrée, avant son passage dans le sang. En admettant que celle-ci possède certaines propriétés antimicrobiennes, on peut en conclure, que le corps thyroïde contribue à localiser au stade ganglionnaire l'infection partie des muqueuses respiratoire et naso-bucco-pharyngée.

Quant à la nature de la sécrétion thyroïdienne représentée par la substance colloïde on peut dire qu'elle est, en partie du moins, d'origine nucléaire et présente une composition chimique assez complexe. Andersson avait déjà vu que la substance chromophile provenait du noyau et se formait comme les grains de zymogène dans les glandes à ferment. Pour Defaucamberge elle se formerait par augmentation de la matière chromatique des noyaux, lesquels éclateraient en envoyant leur contenu dans l'intérieur des alvéoles. Pirone admet aussi l'origine nucléaire de la substance éosinophile et fuchsinophile de la matière colloïde du corps thyroïde et de l'hypophyse.

Ce qui caractérise au point de vue chimique la substance colloïde, c'est sa richesse en iode. Justus ayant constaté l'existence de l'iode dans tout noyau cellulaire il se pourrait que la présence d'iode dans la sécrétion thyroïdienne soit une nouvelle preuve de sa provenance nucléaire. Quoi qu'il en soit, il est certain que l'iode y est engagé dans des composés chimiques fort com-

plexes. Il ne s'y trouve même pas à l'état d'iodothyrine de Baumann, qui n'est probablement qu'un produit de décomposition de la substance active. Oswald pense qu la matière colloïde est formée par deux substances : la thyréoglobuline contenant tout l'iode de la glande, et un nucléoprotéide phosphoré. M. Gautier admet que la sécrétion thyroïdienne est composée de nucléines iodées, ou même d'arsénucléines iodées. L'arsenic a été, en effet, découvert dans la thyroïde par M. Gautier. Baldi y a signalé la présence du brome.

D'une manière générale, l'activité de la glande semble liée à sa teneur en iode, et plus particulièrement, à la richesse en iode de la thyréoglobuline, car cette dernière substance peut augmenter tout en devenant plus pauvre en iode (Oswald). C'est ainsi que l'altération de la substance colloïde dans les affections inflammatoires aiguës qui s'accompagneraient d'un hypothyroïdisme, d'après de Quervain, — altération se manifestant histologiquement par un état granuleux, vacuolaire et un changement de colorabilité, — au point de vue chimique serait caractérisée par une diminution de la quantité d'iode (Aeschbacher). L'alcoolisme, en provoquant des lésions du corps thyroïde (de Quervain), réalise également son appauvrissement en iode (Aeschbacher). Parmi les causes multiples propres à modifier les proportions d'iode dans le corps thyroïde, les maladies de la mère et de l'enfant semblent tenir une place des plus importantes. Quand l'enfant est fils d'un alcoolique, d'une typhique, d'une paludéenne, d'une pneumonique, d'une tuberculeuse, d'une femme en pleine infection ou intoxi-

cation vers la fin de la grossesse; quand lui-même a été cachectisé par différents processus (gastro-entérite, broncho-pneumonie etc.), généralement on constate l'absence d'iode dans la glande thyroïde (Charrin et Bourset).

Certains goîtres contiennent une substance colloïde, mais celle-ci est alors pauvre en iode ; d'autres ne contiennent ni matière colloïde ni iode (Oswald).

L'iode serait en quantité plus faible dans la thyroïde des cachectiques (Monéry).

On voit ainsi qu'il existe un parallélisme entre beaucoup d'états morbides et l'appauvrissement du corps thyroïde en iode.

Histologiquement, les altérations du corps thyroïde dans les infections ont été étudiées dans les recherches classiques de MM. Roger et Garnier (Thèse, 1889). Ces auteurs ont montré, que la thyroïde réagit toujours plus ou moins vivement dans les maladies infectieuses telles que la scarlatine, la rougeole, la diphtérie, la fièvre typhoïde, la méningite cérébro-spinale, la péritonite. Voici les conclusions de leur travail. L'infection amène un réveil de l'activité glandulaire qui se traduit par une hypersécrétion (la matière colloïde dilate les espaces lymphatiques de la glande). Quand le processus va plus loin, la matière colloïde se modifie (la safranine au lieu de la teindre fortement au rouge vif, lui donne seulement une coloration rose pâle ; plus rarement elle a perdu son affinité pour l'éosine). La dysthyroïdation fait suite à l'hyperthyroïdation : l'évolution normale de la cellule thyroïdienne ne se fait plus ; la sécrétion de la matière colloïde paraît complètement entravée ; les

vésicules restent remplies de cellules claires impropres au travail glandulaire. Après une période de suractivité survient une diminution ou une altération des fonctions. L'hypersécrétion de matière colloïde semble être due, dans certaines infections (la diphtérie), à l'action des toxines.

Torri a confirmé les travaux de MM. Roger et Garnier. Il pense que la substance colloïde possède la propriété de détruire les microorganismes. Rappelons que, d'après M. Roger, les thyroïdites parenchymateuses, dans lesquelles on constate des lésions cellulaires et une altération de la matière colloïde, sont rapidement mortelles. Au contraire, la prédominance des lésions interstitielles sur les lésions épithéliales semble en rapport avec une réaction défensive de l'organisme envahi (Roger) et permet une survie plus ou moins prolongée. La destruction de l'épithélium thyroïdien, l'entrave apportée à la sécrétion de la matière colloïde entraînent donc rapidement la mort.

Ainsi les infections aiguës s'accompagneraient d'une période de suractivité fonctionnelle (ayant le caractère d'un phénomène réactionnel) qui, dans les cas graves, aboutirait à une dysthyroïdie ; parallèlement, l'analyse chimique enregistre un appauvrissement de la glande en iode. Il est probable que si l'on pouvait analyser méthodiquement un corps thyroïde durant toute la maladie on constaterait une élévation de sa teneur en iode, correspondant à la période de l'hypersécrétion de la matière colloïde.

De même l'alcoolisme, l'hérédité morbide, les anté-

cédents toxi-infectieux graves, rendent les glandes thyroïdes pauvres en iode, vicient l'élaboration normale des iodalbuminoïdes. Mais en même temps ces facteurs débilitent le terrain, le prédisposent aux maladies et en rendent le pronostic plus sévère. Il y a là un rapport intéressant entre les troubles de la sécrétion thyroïdienne et l'affaiblissement des défenses. Le métabolisme de l'iode dans l'organisme présente à ce point de vue une importance considérable. L'iode fait partie intégrante des tissus animaux ; il existe dans tous les noyaux cellulaires (Justus). On l'a trouvé dans le sérum sanguin, où il existe sous une forme analogue à celle sous laquelle se trouve l'iode thyroïdien (Gley et Bourcet) ; la teneur du sang en iode paraît assez variable. Il existe aussi dans les leucocytes (Gley, Bourcet, Stassano). Circulant sous forme de ces iodalbuminoïdes dans l'économie, l'iode exerce des actions très importantes et fort variées sur les divers organes. Il facilite la désassimilation en rendant les molécules organiques plus mobiles, active les leucocytes, stimule la phagocytose, provoque les sécrétions glandulaires, exerce une action trophique sur le système nerveux central et une action régulatrice sur l'activité cardiaque, détruit les toxines, surtout d'origine intestinale (Blum, Kischi), (Pouchet).

Les propriétés antiseptiques et antiputrides de l'iode sont connues depuis longtemps. Il présente une action neutralisante contre le venin du crotale et contre le curare (Brainard et Greene) ; il affaiblit la toxine diphtérique.

Dans l'économie l'iode jouit d'une grande instabilité. Fixé probablement sur des nucléines, sur des noyaux, l'iode s'y trouve à l'état instable, tout prêt à quitter cette nucléine pour se porter sur d'autres substances (Bourset).

Les microbes ne contiennent jamais d'iode ; ceci a été établi par des analyses pour les bacilles diphtérique et tétanique. L'iode semble donc leur être incompatible ; il leur enlève de l'activité et par suite doit diminuer la quantité des toxines que ces microorganismes excrètent (Bourset).

Si l'on ajoute à cette action antimicrobienne la stimulation des défenses provoquée par l'iode, on se rendra compte du rôle important joué par ce métalloïde dans le maintien de la santé. Les propriétés antiseptiques et toniques de l'iode portent à croire que c'est un élément tonifiant les tissus et les rendant plus aptes à se défendre contre les microorganismes qu'il tue ou dont il ralentit l'activité, en même temps qu'il diminue ainsi indirectement la quantité de toxines que ces êtres produisent et qu'il annihile probablement leurs propriétés nocives (Bourset). Étant donné la faible quantité d'iode total que contient l'économie, il semble que cet élément puisse agir à des doses extrêmement faibles se rapprochant ainsi du mode d'action des ferments solubles (Bourset). On peut se demander si la thyréoglobuline, si les arsénucléines iodées du corps thyroïde ne se confondent pas, fonctionnellement du moins, avec les oxydases décrites dans cette glande par

Lépinois. Pour MM. Enriquez et Sicard, celle-ci joue un rôle indéniable dans les oxydations : l'hyperthyroïdie les augmente, l'insuffisance thyroïdienne les diminue. Ces auteurs admettent que le corps thyroïde est un régulateur des oxydations. Or, les oxydases sont capables de produire l'atténuation ou la destruction de certaines toxines (Portier).

Mme Sieber a montré que la fibrine des chevaux fortement immunisés contre la diphtérie renferme des oxydases en assez grande quantité, contrairement à la fibrine des chevaux normaux qui n'en renferme pas; la quantité des oxydases semble même croître avec le degré de l'immunité. Ce ferment détruit les toxines diphtérique et tétanique.

Dans cette hypothèse c'est l'iode qui, après avoir fait partie intégrante de nos tissus, irait s'éliminer par les urines, le lait, la salive, le mucus nasal, le mucus bronchique, la peau et ses annexes, le sang menstruel (Lortat-Jacob), et affaiblirait par ses propriétés antiseptique et antitoxique les microbes pathogènes de nos muqueuses. M. Robin pense, que les toxines, microbiennes ou non, provoquent toutes de véritables sécrétions internes de diastases hydratantes et oxydo-réductrices qui les neutralisent en les oxydant. La crise dans les pyrexies coïncide avec une exagération de tous les actes chimiques hydratants et oxydo-réducteurs ; et les sérums thérapeutiques agissent surtout par ces diastases : le sérum antidiphtérique, le sérum normal provoquent les décharges d'urée, d'acide urique, d'indoxyle comme les ferments métalliques oxydo-réduc-

teurs. Les effets des ferments métalliques parviendront peut-être à expliquer le rôle, jusqu'ici obscur, des corps simples (iode, arsenic, fer, cuivre, etc.) qui sont combinés à la matière organique dans les tissus vivants (A. Robin).

Si le corps thyroïde est un producteur d'oxydases qui se confondent fonctionnellement avec ses composés iodés (car la thyréoglobuline agit sur les échanges comme la glande totale, Oswald), il doit, suivant les idées de M. Robin pour qui la crise se caractérise par les phénomènes oxydo-réducteurs intenses, intervenir dans les phénomènes de défervescence et contribuer avec d'autres organes (tel que le rein, les appareils hématopoiétiques, etc.) à assurer la guérison. La mononucléose de la convalescence ne serait peut-être pas sans rapport avec l'hypersécrétion thyroïdienne (l'extrait thyroïdien augmente la proportion des mononucléaires).

En résumé, le corps thyroïde semble protéger l'économie contre l'invasion microbienne de plusieurs façons. Il agit sur l'organisme en stimulant les échanges et en prévenant ainsi les auto-intoxications favorables à l'infection ; mais il paraît agir également sur le microbe et ses toxines par les substances qu'il élabore et qui jouissent des propriétés variées (alexines, oxydases, opsonines).

Pour Charrin, le corps thyroïde joue un rôle important dans les défenses naturelles de l'organisme : le myxœdème conduit, par sa bradytrophie, aux infections ; les lapins éthyroïdectomisés deviennent tuberculeux en proportion excessive. La disparition du corps

thyroïde fait fléchir les défenses et crée une propension aux infections :

1) Par l'hypothermie qui réduit les mouvements des leucocytes phagocytaires, diminue l'état germicide, et fait éclore l'auto-infection ;

2) Par l'augmentation de la toxicité des plasmas qui rend plus active l'évolution des microbes ;

3) Par l'affaiblissement des réactions nerveuses, qui exercent une influence prononcée sur l'infection ;

4) Par les déchéances anatomiques, celles des revêtements plus spécialement, qui ouvrent la porte aux bactéries ;

5) Par la diminution du pouvoir bactéricide (Bianchi-Mariotti) et de l'alcalinité des humeurs [Charrin].

La clinique nous prouve aussi, que le corps thyroïde ne reste pas inactif dans les infections. M. Vincent a montré que le rhumatisme articulaire aigu s'accompagne assez souvent de tuméfaction douloureuse de la glande thyroïde ; ce signe semble dépendre d'un fonctionnement exagéré de la glande. Il a été décrit, outre le rhumatisme aigu, dans la fièvre typhoïde, la rougeole, la scarlatine, la pneumonie, la diphtérie, la grippe, etc. Morin a trouvé une atrophie de la glande thyroïde chez un quart environ des tuberculeux (*Presse médicale,* 29 sept. 1906). Les malades à glande thyroïde normale ou légèrement hypertrophiée présentent en général un pronostic plus favorable que ceux chez lesquels la glande est nettement diminuée de volume.

Les myxœdémateux congénitaux deviennent facilement tuberculeux (Greenfield).

Les descendants de syphilitiques ou de tuberculeux, qui présentent souvent une atrophie congénitale de la thyroïde, sont moins résistants à l'endroit de l'infection bacillaire, que les individus à thyroïde normale (Lorand).

Lorand (*Archives gén. de méd.*, 10 avril 1906), après avoir rappelé les rapports existant entre la thyroïde et le foie, montre que la lithiase biliaire peut être conditionnée par une insuffisance thyroïdienne. Celle-ci réalise les deux conditions nécessaires à leur formation : par la diminution de la sécrétion biliaire, par le relâchement de la vésicule biliaire et des voies biliaires, elle provoque la stagnation de la bile ; par cette stagnation biliaire, par la coprostase et les fermentations intestinales, par la facilité d'invasion microbienne qu'elle favorise (les animaux éthyroïdés sont victimes de toutes les infections avec une rapidité étonnante, d'après Lanz, Edmunds, etc.), elle rend possible l'immigration des bacilles dans les voies biliaires. D'autre part, la diminution des échanges dans l'hypothyroïdie, constitue le meilleur terrain pour la formation des calculs biliaires.

Ainsi, la glande thyroïde semble fonctionner énergiquement dans beaucoup d'infections aiguës, et même, pour certains auteurs, le pronostic de la tuberculose serait subordonné à l'activité de cet organe. Mais si elle présente des phénomènes d'hypersécrétion réactionnelle au cours des pyrexies, elle semble, par contre, favoriser leur éclosion par son hypoactivité. C'est ainsi par exemple, que le surmenage prédispose aux mala-

dies infectieuses en diminuant l'alcalinité du sang et ses propriétés bactéricides ; mais en même temps il crée une dysthyroïdie (Bérard) qui pourrait également jouer un rôle dans l'affaiblissement des dépenses. L'alcoolisme produit des effets analogues ; il diminue la proportion d'iode dans la thyroïde (Aeschbacher). Chez les enfants débiles, à hérédité syphilitique, tuberculeuse, infectieuse, qui sont particulièrement disposés aux maladies de l'enfance, on ne trouve pas toujours d'iode dans le corps thyroïde (Charrin et Bourset); les extraits thyroïdiens préparés avec des glandes d'athrepsiques sont impuissants à entraîner un sensible amaigrissement (Charrin) ; M. Garnier a constaté l'absence presque totale de matière colloïde dans les glandes thyroïdes d'hérédo-syphilitiques. D'après Charrin, les substances toxiques retirées du tube digestif altèrent facilement les organes à sécrétion interne, et, entre autres, le corps thyroïde. Ici encore la lésion de ces glandes paraît intervenir comme cause prédisposante aux infections variées, aux broncho-pneumonies, etc. On peut se demander, si le froid, dont le rôle étiologique dans la pathogénie des affections catarrhales aiguës est indiscutable (Kelsch), n'agit pas, en partie, par son action inhibitrice sur les glandes telles que le corps thyroïde par exemple. Il entrave sans doute la phagocytose, mais il favorise aussi l'éclosion de formes gastro-intestinales de grippe, de certaines formes d'embarras gastrique ; il agit donc sur des microbes qui pullulent dans un milieu à température invariable, non pas directement, mais vraisemblablement par

l'intermédiaire du système nerveux : les sucs digestifs sont sécrétés en quantité insuffisante, les bacilles intestinaux se multiplient et l'embarras gastrique est ainsi créé. Loiseleur (Thèse, 1906) a montré que sous l'influence du froid les microbes saprophytes ainsi que les bacilles pathogènes introduits dans le tube digestif, ne tardent pas à passer dans le sang. Or, Bastin a reconnu que l'envahissement de l'organisme par les microbes est toujours précédé d'une diminution du pouvoir bactéricide des humeurs. Le froid agirait donc par le même mécanisme que le surmenage par exemple.

Mais à côté des auto-infections dues à un affaiblissement momentané et passager des défenses sous l'influence du froid, du surmenage, etc., il existe des états de prédisposition chronique à ces maladies. Ces états peuvent être qualifiés de diathésiques, la diathèse n'étant qu'une prédisposition à la maladie, qu'un tempérament morbide. Les deux diathèses, admises par M. Bouchard, l'arthritisme et la scrofule se caractérisent par la bradytrophie qui favorise les auto-intoxications et les auto-infections. D'après Proust et Mathieu, l'arthritique est sujet aux coryzas et aux bronchites ; il présente souvent des attaques de rhumatisme, l'entérocolyte muco-membraneuse, des céphalées, des migraines, de l'urticaire, de l'asthme, une calvitie et un embonpoint précoces. Il est curieux de constater que ces symptômes ont été rattachés à l'hypothyroïdie, dans ces derniers temps (L. Lévi et H. de Rothschild). M. Bouchard lui-même (dans le cours qu'il a fait récem-

ment à la Faculté de médecine) pense que la nature intime de la diathèse bradytrophique doit être cherchée dans un trouble fonctionnel ou dans l'altération de certaines glandes, et notamment des « énenchymes », ou glandes à sécrétion interne, qu'il oppose aux parenchymes des glandes à excrétion.

La prédisposition aux infections banales ou spécifiques est encore plus accusée chez le scrofuleux, autre type de la diathèse bradytrophique.

Ce qui caractérise le scrofuleux, au point de vue clinique, c'est sa prédisposition aux infections cutanées, muqueuses et ganglionnaires, sa facilité à contracter une tuberculose spéciale (Aviragnet).

Il y a au début chez certains enfants une disposition durable qui rend plus facile et plus fréquent le développement de maladies fluxionnaires, hyperémiques, catarrhales, inflammations de la peau, des muqueuses nasale et oculaire, pharyngée et bronchique de l'amygdale, maladies qui par leur répétition et leur tendance de plus en plus marquée à la chronicité engendrent l'habitus dit scrofuleux (Le Gendre). L'enfant est seulement plus susceptible aux causes banales de ces maladies, engendrées presque toutes par les microbes vulgaires, pyogènes ou saprophytes qui vivent normalement sur les surfaces cutanées et muqueuses (Le Gendre).

Pour Hacks, la scrofule est une infection, à son stade superficiel, streptoco-staphylo-colibacillaire. Elle est une manifestation de la virulence des saprophytes, l'expression phénoménale cutanée ou muqueuse de leur évolution.

Les inflammations dites scrofuleuses des yeux, des oreilles, du nez, sont des maladies locales, dérivant le plus souvent d'une autre maladie également locale, l'hypertrophie du tissu adénoïde naso-pharyngien (Pierre).

Gallois pense, que la scrofule n'est pas une maladie, que c'est un type clinique. Est-il besoin d'un terrain spécial pour que les accidents qui le composent se produisent ? C'est possible ; en tout cas les caractéristiques de ce terrain sont inconnues. La cause la plus élevée à laquelle on ait pu remonter jusqu'ici est une infection par les microbes pyogènes vulgaires ou par le bacille de Koch. Ce type clinique (la scrofule) résulte d'une infection ayant sa porte d'entrée dans une des parties quelconques de l'appareil aérien de la face : pharynx, cavum, nez, sinus, oreille, appareil lacrymal (Gallois).

Cet auteur décrit trois étapes à l'évolution de la scrofule : 1° période catarrhale, caractérisée par rhino-pharyngites, adénoïdites, amygdalites, angines, trachéo-bronchites, conjonctivites, otites etc. ; 2° étape ganglionnaire ; 3° infection générale avec localisations ostéo-articulaires et viscérales (tumeurs blanches ; méningites, néphrites, endocardites, etc.).

Pour Gallois, les scrofuleux ne sont que des adénoïdiens. Réciproquement, Cuvillier, dans l'étiologie des végétations adénoïdes, admet l'influence de l'hérédité de terrain et notamment du lymphatisme. Escat pense que l'adénoïdite, chronique hypertrophique semble n'être que la réaction du tempérament lymphatique

sous une influence infectieuse spécifique. Pour Castex, les végétations adénoïdes, comme la scrofule ou le lymphatisme qui les accompagnent fréquemment, seraient le résultat commun d'une dystrophie congénitale.

Ainsi, les rapports de la scrofule et du lymphatisme avec l'hypertrophie du tissu adénoïde du pharynx semblent incontestables. M. Gaucher établit aussi que la scrofule est une toxi-infection chronique dont le point de départ est dans le cavum. Mais il pense que l'hypertrophie du tissu réticulé du cavum a très souvent pour cause l'hérédité syphilitique. M. Fournier de son côté montre, que l'hérédité syphilitique se caractérise par une constitution nativement appauvrie, chétive, avec tendance marquée et bien connue au lymphatisme et aux affections d'ordre lymphatique. Elle constitue une prédisposition puissante à diverses maladies (rachitisme, scrofulo-tuberculose, infantilisme). A côté de cette étiologie syphilitique des végétations et de la scrofule, il faut noter également : l'hérédité tuberculeuse ; parents anémiques, chlorotiques ou débilités par la misère, le surmenage, les excès alcooliques ; naissances prématurées, gastro-entérites de l'enfance, etc.

Nous reconnaissons dans cette énumération les facteurs qui altèrent le corps thyroïde et son fonctionnement.

Les travaux de Charrin et Bourset déjà cités, ceux de M. Garnier en ce qui concerne l'hérédo-syphilis, peuvent être complétés par la découverte récente du tréponème pâle dans la glande thyroïde des syphilitiques héréditaires (Feuillié).

Que cette coïncidence n'est pas fortuite, nous en voyons la preuve dans l'existence d'un rapport entre l'insuffisance tyroïdienne cliniquement appréciable et le trouble trophique du tissu adénoïdien. C'est Hertoghe qui établit ce rapport. Voici comment il le formule.

Il existe des relations entre l'appauvrissement thyroïdien et la genèse des végétations adénoïdes, l'hypertrophie des amygdales, la rhinite hypertrophique et les affections du cavum rétro-nasal. Les végétations adénoïdes sont un symptôme constant du myxœdème. Les adultes myxœdémateux de moyenne intensité sont tous enchifrenés et s'enrhument facilement. Ils ont des végétations pharyngées et de l'hypertrophie de la muqueuse nasale. Le traitement thyroïdien dissipe ces symptômes. Chez les femmes atteintes de laryngite chronique et de rhinite, les symptômes s'aggravent au moment du flux cataménial (la menstruation s'accompagne d'une utilisation plus forte des réserves thyroïdiennes).

Disons à ce propos, que la période menstruelle constitue une cause importante d'auto-infection, même pour des femmes ordinairement bien portantes ; on connaît des érysipèles périodiques de cette origine, et peut-être l'ictère menstruel n'est-il pas sans rapport avec une ascension des germes dans les voies biliaires et un léger catarrhe de ceux-ci. Le corps thyroïde se vide à ces époques de ses composés iodés et arsénicaux, qui passent dans le sang menstruel. Il semble que par ce mécanisme les organes génitaux de la femme sont plus sûrement protégés contre l'infection qui les menace en ce moment.

Désimoni, Lange, Delacour partagent les idées de Hertoghe. L'observation et l'expérience vinrent établir définitivement les rapports présumés entre le corps thyroïde et les organes lymphoïdes. Schnitzler, à l'autopsie d'une femme morte à la suite de l'ablation du corps thyroïde, trouva une persistance du thymus et une augmentation des follicules lymphatiques de tout le corps. Ceci, après l'extirpation de la rate chez une jeune femme a constaté l'apparition d'une hypertrophie thyroïdienne et celle des amygdales.

Cette même hypertrophie tyroïdienne a été observée par M. Dieulafoy à la suite de l'ablation d'un kyste hydatique de la rate accompagné de splénectomie. Hack, Hopmann, Stoker, Semon ont publié des cas qui soulignent les liens unissant le tissu lymphoïde au corps thyroïde.

A côté des végétations adénoïdes il y a tout un groupe de symptômes communs aux hypothyroïdiens et aux adénoïdiens. Tels sont : l'infantilisme, les céphalées, l'asthme, le système pileux peu marqué, la nonchalance, la paresse, la tristesse, l'asthénie, les idées sombres, la mémoire infidèle, l'inaptitude au travail, la dépression intellectuelle. Il est intéressant de remarquer, en ce qui concerne ces troubles intellectuels, qu'aux chiffres d'iode thyroïdien élevés correspond une forme d'aliénation mentale caractérisée par une hyperactivité cérébrale (délire furieux, manie aiguë, etc.) ; alors qu'aux chiffres très inférieurs correspond une forme d'aliénation torpide représentée par un état mental dépressif (délire sénile mélancolique, imbécillité, etc.) (Monéry).

Nous nous associons donc aux conclusions de M. Delacour: le rapport signalé entre les maladies infectieuses et les manifestations adénoïdiennes est intimement lié à celui qui existe entre ces mêmes infections et les lésions thyroïdiennes. L'hypertrophie du tissu adénoïde semble être liée à la phagocytose imparfaite n'arrivant plus à combattre les parasites banaux de la muqueuse naso-bucco-pharyngée. L'organisme essaie de suppléer à l'insuffisance de la phagocytose par une surproduction de leucocytes. Et malgré cela il n'arrive pas à avoir le dessus. C'est que les microbes ne sont plus affaiblis et préparés à la digestion intraleucocytaire comme cela a lieu dans les organismes normaux. Pour Hertoghe, la glande thyroïde est chargée de l'entretien de nos revêtements protecteurs, épiderme et épithéliums muqueux et glandulaires. L'insuffisance thyroïdienne se manifesterait par la mort rapide de ces épidermes et ces épithéliums. Cette conception se rapproche de celle de M. Gilbert. Cet auteur pense que l'épithélium des muqueuses et des conduits glandulaires, chez les sujets atteints de diathèse d'auto-infection, offre une moindre résistance aux agents microbiens, hôtes habituels de ces muqueuses et de ces conduits. Grâce à cette résistance moindre, les microbes normalement inoffensifs deviennent pathogènes. A la prédisposition à l'infection succède l'infection elle-même (Delion). Il est remarquable que certains symptômes et affections observés dans la diathèse d'auto-infection ont été décrits également dans l'hypothyroïdie. Ainsi par exemple : l'urticaire, la constipation, l'entéro-colite muco-membraneuse, l'ap-

pendicite chronique, les hémorrhoïdes, les ménorragies, les douleurs rhumatismales l'apathie, la mélancolie, la neurasthénie, les somnolences, les migraines, la lithiase biliaire, les angines, le rhumatisme, l'asthme.

D'autre part, on connaît les rapports entre le corps thyroïde et le foie. Les calculs biliaires (Hertoghe, Buchan), les altérations hépatiques (Hun-Trudden, Mackenzie, Murray), sont fréquents chez les myxœdémateux. La thyréoïdectomie provoque la congestion du foie (Rogowitch), sa dégénérescence graisseuse (Albertoni et Ferroni), ainsi que d'autres modifications variées (Jeandelize, Kishi). L'urine des animaux éthyroïdés contient toujours des matières biliaires (Gley, Laulanié, Cadéac et Guinard, Verstraeten). Réciproquement, la ligature du cholédoque crée une hypersécution de la substance colloïde avec symptômes d'hyper-thyroïdie (Hurthle).

Les relations fonctionnelles du foie et de la thyroïde semblent donc assez étroites. Peut-être certaines manifestations de la diathèse d'auto-infection et de la famille biliaire ne se produisent-elles que par la répercussion des troubles hépatiques sur le corps thyroïde, ou réciproquement.

MM. Léopold Lévi et H. de Rothschild admettent, comme Hertoghe, que l'hypothyroïdien a des muqueuses qui s'infectent facilement; il présente souvent des rhumes, des angines, des bronchites à répétition. Les auteurs ont confirmé l'apparition fréquente de ces auto-infections au moment des règles, à l'époque de la puberté, qui correspondent à des périodes d'hypothy-

roïdie (Hertoghe). C'est ainsi qu'on peut voir apparaître au moment de la menstruation des angines, des érysipèles, des périostites alvéolodentaires (Hugenschmidt), des herpès récidivants.

Les infections répétées provoquent des épaississements des muqueuses conjonctivale, pituitaire, de la trompe d'Eustache, de la trachée, du pharynx. L'hypothyroïdie semble évoluer ainsi vers un habitus adénoïdien ; les adénites chroniques contribuent à rendre les homologies plus étroites encore.

Enfin l'opothérapie thyroïdienne a fourni, entre les mains de MM. Léopold Lévi et H. de Rothschild, un argument de plus en faveur de l'hypothèse faisant dériver certaines infections de l'hypothyroïdie du sujet atteint. Ils ont vu les angines à répétition s'atténuer et disparaître à la suite d'un traitement par des préparations de corps thyroïde.

De leurs observations les auteurs concluent que le corps thyroïde est un régulateur des diastases de défense. Leurs conclusions s'accordent ainsi avec celles de M. Vincent qui admet le rôle de la sécrétion tyroïdienne dans la défense de l'organisme.

Ayant constaté la migraine, le rhumatisme chronique, l'asthme, l'urticaire chronique, l'herpès récidivant, les angines à répétition, l'obésité, la neurasthénie, etc, dans la symptomatologie de l'insuffisance thyroïdienne bénigne, les auteurs se croient autorisés à rapporter à l'hypothyroïdie certaines formes de neuro-arthristisme.

La traduction du tempérament neuro-arthritique, en fonction thyroïdienne, rend concrète l'hérédité du tem-

pérament qui est une hérédité thyroïdienne (comme l'a admis Lorand) (L. Lévi et A. de Rothschild).

L'étude du terrain qui prédispose aux auto-infections (scrofule, adénoïdisme, certaines formes de neuro-arthristisme, l'hypothyroïdie bénigne chronique) nous montre ainsi, que dans la grande majorité des cas il semble se caractériser, en partie du moins, par un élément d'hypothyroïdie ou de dysthyroïdie. Inutile d'ajouter, que l'insuffisance thyroïdienne n'est pas tout dans ces affections : elle semble se juxtaposer aux troubles fonctionnels ou à des lésions anatomiques d'autres appareils également importants dans le mécanisme du maintien de la santé (les organes hématopoïétiques, le foie, les reins, etc.). Les liens « hormoniques » entre les divers organes semblent incontestables. L'insuffisance de l'un d'eux peut se répercuter sur les autres, soit en en provoquant l'hypofonctionnement par suite de leur lésion (l'insuffisance hépatique et rénale consécutive à la thyréoïdectomie), soit, en stimulant leur activité et en créant aussi des phénomènes de suppléance (hypertrophie hypophysaire et thymique après l'extirpation de la glande thyroïde). Souvent il est même difficile de dire avec certitude quel est l'organe atteint.

Notons pourtant la multiplicité des facteurs qui troublent ou lèsent le corps thyroïde, et cela avec une grande intensité dans certains cas. L'hérédité morbide, les antécédents toxi-infectieux, les intoxications chroniques d'origine interne ou externe, le surmenage, ont une répercussion bien nette sur les fonctions thy-

roïdiennes. L'hypothyroïdie qui en résulte fréquemment ralentit la nutrition, réduit les phénomènes oxydo-réducteurs, favorise les auto-intoxications, débilite les revêtements protecteurs cutané et muqueux, rend la phagocytose moins efficace, en diminuant les alexines et les opsonines du sérum sanguin et des exsudats ; peut-être les oxydases deviennent-elles aussi insuffisantes dans le mucus nasal et bronchique, dans la salive, et n'exercent-elles plus leur action destructrice sur les toxines microbiennes.

La virulence des parasites banaux des muqueuses s'exalte alors, tandis que les défenses organiques faiblissent. Les microbes franchissent la barrière épithéliale, envahissent le système lymphatique et, selon l'intensité de la résistance qui leur est opposée à ce niveau, y restent cantonnés ou le dépassent pour passer dans le sang et créer des lésions viscérales.

La succession de ces étapes est surtout bien nette dans la scrofule ou l'adénoïdisme. M. Gallois les a décrites magistralement. Ici le corps thyroïde semble particulièrement bien placé pour empêcher le passage des microbes venus des muqueuses respiratoires dans le sang. Comme nous l'avons rappelé plus haut, les lymphatiques efférents de la thyroïde barrent en quelque sorte le chemin aux lymphatiques efférents des muqueuses de la partie supérieure du corps.

Les substances bactéricides qu'il semble verser dans les lymphatiques affaiblissent donc la virulence des microbes ayant franchi les jalons supérieurs de la

chaîne ganglionnaire du cou et permettent aux leucocytes de les détruire. Cette disposition expliquerait la rareté relative des infections générales avec localisations viscérales (méningite, néphrite, etc.) dans la scrofule ; dans la majorité des cas l'infection s'arrête au stade catarrhal (rhino-pharyngites, bronchites) ou ganglionnaire (adénite cervicale ou trachéo-bronchique).

L'infection banale une fois constituée rend possible les associations microbiennes, favorise les infections spécifiques : les végétations adénoïdes s'observent très souvent chez les malades atteints de diphtérie, de scarlatine, de coqueluche, et, ce qui est surtout grave, de tuberculose (Suarez de Mendoza). C'est la complication tuberculeuse qui constitue, en effet, le principal danger des auto-infections banales chroniques ; c'est elle qui caractérise surtout au point de vue clinique la scrofule.

Il est donc très important, au point de vue de la prophylaxie, d'agir dans les infections banales mais chroniques ou à répétition, sur le terrain morbide.

Et tout d'abord il faut chercher à empêcher sa formation. La santé de la mère semble avoir une importance énorme sur la constitution normale du corps thyroïde chez le nouveau-né. Plus tard un allaitement rationnel évitera au nourrisson les gastro-entérites, qui pourraient altérer sa glande thyroïde par les toxines intestinales, ainsi que l'ont démontré les expériences de Charrin. Il est vrai, que l'organisme est bien protégé des toxi-infections d'origine intestinale. D'après M. Roger, l'épithélium intestinal, le foie, les poumons, les reins, la peau inter-

viennent successivement pour détruire ou éliminer les substances toxiques.

Les follicules clos, les plaques de Peyer, l'épiploon, les ganglions mésentériques, le foie, le poumon agissent aussi sur les microbes. Mais il semble que ces défenses soient moins efficaces chez le nourrisson. Charrin et Japha ont vu qu'au moment des processus digestifs la leucocytose est peu prononcée chez lui. A cet âge existerait aussi une insuffisance relative des mucicines, des composés diastasiques et des fibres musculaire de l'iléon (Charrin et Delamare). Cela explique la prédisposition des nourrissons aux maladies gastro-intestinales. L'hygiène alimentaire doit donc être chez eux particulièrement rigoureuse. L'allaitement maternel est à souhaiter non seulement parce qu'il diminue les chances de l'apparition des gastro-entérites, mais encore parce que le lait non stérilisé est un liquide vivant, contenant des substances utiles qui se détruisent à l'ébullition. D'après M. Marfan, il est probable que les ferments solubles du lait sont des stimulateurs des actes nutritifs, identiques à ceux que l'organisme élabore au sein des tissus, et destinés à suppléer à l'insuffisance des sécrétions internes du nouveau-né. Parmi les ferments du lait il en est qui sont particuliers à chaque espèce, ce qui prouve que le lait de femme ne peut être remplacé par aucun autre (Marfan). Pour Welch, c'est une importante fonction de la mère que la transmission, par son lait, de corps immunisants, et l'estomac de l'enfant aurait la capacité qu'il perdrait plus tard, d'absorber ces substances à l'état actif.

Il pense que la richesse des anticorps protecteurs du sang de l'enfant allaité par sa mère, comparativement à l'enfant élevé artificiellement, explique la moindre fréquence des maladies infectieuses chez le premier. Ivar-Bang montra l'élimination de composés iodés organiques par le lait. Celui-ci serait aussi riche en iode que les poils de l'animal auquel il appartient (Chatin).

En nous plaçant toujours au point de vue du fonctionnement régulier de la thyroïde, disons que l'alimention de l'enfant devra toujours comprendre, à partir d'un certain âge, un apport suffisant d'aliment végétaux, source importante d'iode alimentaire.

En même temps l'enfant sera soumis aux exercices physiques, sans surmenage ; le travail musculaire paraît stimuler toutes les glandes de l'économie par un mécanisme spécial. M. Desgrès a montré que les cytalbumines (lécitomyosine, lécytalbumine), donnent des bases organiques (choline, bétaïne, névrine, etc.), en se dédoublant pendant le travail physiologique. La lécithine, l'acide nucléinique qui sont des produits de dédoublement physiologique des cytalbumines et des nucléoalbumines stimulent l'appétit, augmentent le poids du corps. La choline, un dérivé des lécithines, exerce encore une action favorable mais atténuée sur la nutrition. Mais elle agit surtout sur les sécrétions internes et externes (salivaire, pancréatique, hépatique, rénale, d'après MM. Desgrès, Gley et Camus), par son noyau de Az $(CH^3)^3$ que renferme aussi la pilocarpine (Desgrès).

D'après M. Bouchard, les frictions, les douches, qui

font partie de l'hygiène des enfants prédisposés aux maladies, agiraient également en stimulant, par l'intermédiaire du système nerveux, les sécrétions glandulaires.

La scrofule constituée tire les plus grands bénéfices de la médication iodurée et de l'huile de foie de morue (médicament riche en iode, soit dit en passant).

L'iode ne doit pas être négligé dans les infections aiguës. Potheau, qui a utilisé l'iodipine dans l'infection puerpérale, l'érysipèle, la grippe, la pelvi-péritonite, les suppurations, a le plus souvent observé une chute brusque de la température analogue à celle produite par le collargol.

Enfin dans les maladies qui s'accompagnent souvent d'une altération rapide et prononcée de la glande thyroïde (les fièvres éruptives par exemple), de même que dans les pyrexies traînantes, où la crise semble peu prononcée ou retardée, il serait tout à fait logique d'essayer l'application de l'opothérapie thyroïdienne.

En terminant notre travail nous tenons à rappeler que notre intention n'était pas d'essayer de diminuer l'importance d'autres procédés de défense qui, a côté du corps thyroïde, en même temps que lui et concuremment avec lui, jouent un rôle des plus importants dans le maintien de la santé. Si nous nous sommes spécialement occupé de la glande thyroïde, c'est parce qu'elle nous semble entrer pour une part nullement négligeable dans le mécanisme de la lutte en quelque sorte normale et continue, quoique silencieuse, engagée entre l'organisme et ses parasites ordinaires, qui au premier affai-

blissement des défenses exaltent leur virulence et créent les auto-infections. Celles-ci ne s'accompagnent généralement pas d'intoxication profonde de l'économie. Mais elles ne sont pas négligeables, car elles peuvent créer des lésions irréparables (cardiopathie par exemple), favoriser des associations microbiennes redoutables, ouvrir la porte à la tuberculose.

Les réactions que l'organisme oppose à ces microbes à virulence variable et à toxicité peu prononcée semblent n'avoir rien de particulièrement spécifique ; ainsi le sérum bactéricide pour le streptocoque se montre également nuisible pour le staphylocoque (Charrin). Et on ne constate vis-à-vis de ces saprophytes aucune immunité durable, comparable à l'immunité vis-à-vis de certains microbes spécifiques, que l'on trouve chez les convalescents des fièvres éruptives, par exemple. La lutte contre les toxines, la constitution de l'immunité spécifique, l'élaboration des sensibilisatrices, semblent exiger le concours d'appareils spéciaux (les organes hématopoiétiques, vraisemblablement). Les hôtes habituels de nos revêtements et de nos cavités naturelles, par contre, semblent pouvoir être combattus par une seule et même substance, à fonctions peut-être multiples (alexine, opsonine, oxydase), et dont l'action, s'exerçant en même temps sur l'organisme et le microbe, paraît se rapprocher de celle des ferments oxydo-réducteurs artificiels étudiés par Bredig et A. Robin, tout en restant moins énergique. C'est cette substance bactéricide, cette alexine se fixant probablement sur les microbes parasites et leurs toxines peu énergiques sans

intervention de sensibilisatrice ou avec l'aide de composés normalement présents dans les humeurs, que semble élaborer, en partie du moins, le corps thyroïde. Il réagirait surtout à l'exaltation progressive et relativement peu prononcée de la virulence des germes saprophytes. C'est dans ces conditions-là qu'il pourrait répondre efficacement à la stimulation qui lui viendrait alors soit du système nerveux, soit des toxines circulantes. Une toxi-infection intense, des toxines spécifiques introduites brusquement et à dose massive dans le sang, produisent souvent des lésions irréparables de l'épithélium thyroïdien et rendent ainsi la réaction antimicrobienne de la part du corps thyroïde impossible.

Une dernière question qui ne peut être que soulevée est celle de savoir si l'affaiblissement des défenses s'exerçant contre les parasites banaux de l'organisme, ne pourrait favoriser l'évolution des formes saprophytes de microorganismes spécifiques normalement présentes sur nos muqueuses et dans notre tube digestif, vers un état virulent. Il semble que pour les pseudo-diphtériques, pour le colibacille, cela pourrait bien avoir lieu, et que certains cas de diphtérie et de fièvre typhoïde peuvent être considérés comme étant d'origine autogène.

En ce qui concerne les pseudo-tuberculeux, les vibrions cholériformes et les bacilles paradysentériques (qui se rattachent aux paracolibacilles) leur évolution vers les formes virulentes au sein de l'organisme se conçoit très bien, mais la preuve n'en est pas encore donnée.

CONCLUSIONS

A côté des hétéro-infections, dues à un apport extérieur de germes virulents, il existe des auto-infections évoluant dans l'organisme par suite d'un affaiblissement des défenses organiques et d'une exaltation de la virulence des microbes saprophytes banaux.

Il est probable que certaines maladies infectieuses spécifiques (la diphtérie, la fièvre typhoïde et probablement d'autres encore) sont également d'origine autogène.

L'organisme lutte constamment contre ses parasites, en les affaiblissant et en les détruisant ensuite par les phagocytes. Les opsonines des humeurs et des exsudats, par leur action sur les microbes et sur la phagocytose, interviennent dans les défenses naturelles de l'organisme.

Ces opsonines, qui semblent se confondre avec les alexines, sont, pour une part notable, élaborées par le corps thyroïde. Celui-ci intervient dans le mécanisme du maintien de la santé par son action sur les échanges organiques, par l'action trophique spéciale qu'il exerce sur les revêtements cutané et muqueux, par la

production de substances bactéricides et, probablement aussi, d'oxydases.

L'insuffisance thyroïdienne crée une prédisposition aux auto-infections et semble intervenir comme élément étiologique dans la constitution de l'adénoïdisme, de la scrofule et, semble-t-il, de certaines formes d'arthritisme.

La prophylaxie de la tendance aux auto-infections doit viser, entre autres desiderata, l'apport et l'élaboration normale des composés iodés.

Une hérédité saine, un allaitement rationnel et de préférence maternel, une alimentation en partie végétale, l'exercice, les frictions, les douches, etc., contribuent à réaliser une constitution rebelle aux infections banales, en partie par ce mécanisme.

Dans les états infectieux déjà constitués, l'iodothérapie semble donner de bons résultats.

Il serait intéressant de tenter l'opothérapie thyroïdienne dans les pyrexies qui altèrent le corps thyroïde (les fièvres éruptives par exemple).

Résumé de quelques expériences qui ont été faites par nous dans le laboratoire de M. le professeur Roger. Nous le prions d'agréer notre profonde reconnaissance pour l'autorisation qui nous a été accordée de vérifier expérimentalement certaines conclusions de notre travail.

I. Étude de l'index opsonique chez des animaux ayant reçu de l'extrait thyroïdien.

1. Lapin A pesant 1.720 grammes, reçoit 1 cc. 1/2 d'extrait à deux jours d'intervalle. Trois jours après la

dernière injection il pèse 1.480 grammes. Le témoin B pèse le même jour 1.800 grammes. C'est le témoin qui fournit les leucocytes pour la détermination de l'index opsonique vis-à-vis du staphylocoque.

Index opsonique du lapin A = 2,40.

2. Lapin A' de 1.930 grammes, après avoir reçu la veille 1 centimètre cube d'extrait tyroïdien, pèse le lendemain 1.980 grammes.

Lapin B' de 1.750 grammes, reçoit 1 centimètre cube d'extrait rénal; il pèse le lendemain 1.870 grammes.

Lapin C' témoin, 1.770 grammes.

Index opsonique de B' = 2,25.

Index opsonique de A' = 3,00.

3. Lapin A' reçoit 4 centigrammes d'iodothyrine en injection sous-cutanée. Le lendemain son index = 0,88.

4. Lapin α, après avoir reçu deux jours avant 4 centigrammes d'iodothyrine, présente un index = 0,74.

5. Six jours après, l'action négative de l'iodothyrine sur l'index opsonique était encore sensible, puisque l'extrait thyroïdien ne le fit monter qu'à 0,90.

6. Lapin β après avoir reçu deux jours avant de l'extrait thyroïdien présente un index = 1,55.

7. Six jours plus tard l'iodothyrine l'abaisse à 0,81. Dans les expériences 4, 5, 6 et 7 nous nous sommes servi de sérums conservés pendant vingt-quatre heures à la glacière avant la détermination de l'index.

II. Avec le concours de M. Garnier, que nous remercions vivement pour ses conseils, nous avons essayé de prolonger la survie des animaux inoculés avec des cultures virulentes de charbon, de streptocoque, de

staphylocoque, en leur injectant soit de l'extrait thyroïdien soit de l'iodothyrine. Ces expériences n'étaient pas toutes également démonstratives. Il faut en chercher les raisons dans la grande virulence des cultures employées, dans la teneur variable des produits opothérapiques en substance active et dans la variabilité des réactions des glandes thyroïdes des différents animaux à l'excitation spécifique des extraits thyroïdiens employés.

Néanmoins, dans plusieurs cas les résultats ont été positifs.

1° Lapin A, après avoir reçu la veille 2 cc. 1/2 d'extrait thyroïdien, est inoculé le lendemain avec 1/2 centimètre cube de culture streptococcique. Il meurt le lendemain à 4 heures du soir avec une réaction locale assez marquée.

Lapin B témoin. Il est trouvé mort, avec une faible réaction locale, à 9 h. 1/2 du matin, le lendemain.

2° Cobaye A après avoir reçu 1 centimètre cube d'extrait thyroïdien est inoculé le lendemain avec 1/2 centimètre cube de culture de charbon. Il meurt le lendemain à 3 h. 1/2 du soir, tandis que le témoin est trouvé le matin mort et froid.

3° Lapin A' reçoit 2 cc. 1/2 d'extrait thyroïdien.

Le lendemain il reçoit 2 centimètres cubes d'extrait + 11 gouttes de culture streptococcique, dans l'oreille.

Un jour après l'inoculation il reçoit 2 centimètres cubes d'extrait ; oreille rouge.

Deux jours après, 2 cc. 1/2 d'extrait ; l'oreille pend.

Trois jours après, 2 cc. 1/2 d'extrait ; l'oreille pend.

Quatre jours après, mort avec érysipèle de l'oreille.

Lapin B' témoin.

Reçoit en même temps que A'11 gouttes de streptocoque.

Le lendemain mort à 2 heures sans réaction locale.

Dans cette expérience le lapin ayant reçu de l'extrait thyroïdien est mort quatre jours après, avec une lésion locale (érysipèle) et sans avoir perdu de son poids ; tandis que le témoin mourut le lendemain de l'inoculation, sans présenter de lésion locale et après avoir perdu 1.500 grammes de son poids.

4° Lapin A" reçoit 2 centigrammes d'iodothyrine en deux fois. Inoculé avec 1/2 centimètre cube de culture staphylococcique, il meurt le lendemain, tandis que le témoin survit encore sept jours.

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec les oscillations de l'index opsonique à la suite des injections d'extrait thyroïdien et d'iodothyrine.

III. — Enfin, ayant semé du bacille pyocyanique dans du sérum de lapin normal et d'un autre lapin ayant reçu deux jours avant 2 centimètres cubes d'extrait thyroïdien, nous avons constaté dans le sérum du second lapin la présence de bacilles plus longs, plus effilés et, par place, granuleux. Il semble que cet allongement soit en rapport avec son évolution vers les formes filamenteuses trouvées par Guignard et Charrin dans des cultures additionnées de faibles antiseptiques.

Vu : le Président de la thèse
ROGER

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

OUVRAGES CONSULTES

1. Arnould. — Traité d'hygiène.
2. Anerbach. — Action microbicide du Na^4HCO^3. Allg. med. Centralbl. Zeit., 1905, n° 2.
3. Batelli et Mioni. — C. R. Soc. Biol. Tome LIV, 1904.
4. Bérard. — Congestions thyroïdiennes. Gaz. Hôp., 1907.
5. Bezançon et Labbé. — Mononucléose et immunité. Presse Méd., 1903.
6. Biedl. — Innere secretion.
7. Bodin. — Biologie générale des bactéries.
8. Bodin. — Infection et immunité.
9. Bonnet. — Les fonctions du thymus. Gaz. des Hôp., 1899.
10. Bourset. — Iode dans l'organisme. Thèse de Paris, 1900.
11. Breton et Petit. — Soc. Biol., 1907.
12. Castex. — Maladies du nez, de la gorge et du larynx.
13. Charrin. — Les poisons de l'organisme.
14. Charrin. — Les défenses naturelles de l'organisme.
15. Charrin. — Pathologie générale des infections. Traité de Bouchard.
16. Charrin et Le Play. — Rôle pathologique des poisons de l'intestin. Sem. Méd., 1904.
17. Chantemesse. — La séropathie de la fièvre typh. Bull. Méd. 1907.
18. Chantemesse. — L'action opsonisante du nucléinate de soude, Bull. Méd., 1907.
19. Chantemesse et Padwyssotsky. — Processus généraux.
20. Chantemesse et Marie. — Formes frustes du myxœdème.

21. Chatellier. — Végétations adénoïdes. Thèse, 1886.
22. Chesnais. — Thyroïdite à bacille d'Eberth. Thèse, 1902.
23. Combe. — Myxœdème. Traité des maladies de l'enfance.
24 Courmont et Potet. — Arch. de méd. expér., 1903.
24. *bis*. Couroy. — La catalyse. Rev. gén. des sciences, 1902.
25. Cuvillier. — Végétations adénoïdes. Thèse.
26. Delacour. — Le syndrome adénoïdien.
27. Delamare. — Le système lymphatique. Traité d'anatomie de Poirier.
28. Delion. — Diathèse d'auto-infection. Thèse, 1904.
29. Dignat.—Rôle des facteurs météorologiques dans l'éclosion des épidémies de grippe et de choléra. Soc. Méd., 1894.
30. Doeberth. — Archiv. für Hygiene, t. 62, fasc. I.
31. Enriquez et Sicard. — Les oxydations dans l'organisme.
32. Escat. — Le pharynx.
33. Faseuille. — La diphtérie ambulatoire. Thèse, 1906.
33 *bis*. Ferrata. — Inactivité de la cytase dans un milieu dépourvu de subst. minérales. Berlin. Klin. Woch., 1907.
34. Gallois. — La scrofule.
35. Garnier. — Thèse, 1899.
36. Garnier. — Les sécrétions thyroïdiennes. Presse Méd., 1906.
37. Gastou. — La scrofule.
38. Gaucher. — Diathèses et dermatoses diathésiques. Gaz. Hôp., 1905.
39. Gautier. — Fonctions menstruelles et rut des animaux. C. R. Ac. Sc., 1900.
40. Gilbert. — Diathèse d'auto-infection. Presse méd., 1905.
41. V. Henri. — Les colloïdes. Rev. gén. des sciences, 1904.
42. V. Henri. — État actuel de nos connaissances sur l'immunité. Semaine Méd., 4 sept. 1907.
43. Héricourt. — Les frontières de la maladie.
44. Hertoghe. — Hypothyroïdie bénigne chronique. Iconographie de la Salpêtrière, 1899.
45. Hertoghe. — Végétations adénoïdes et myxœdème. Bull. de l'Ac. royale de Belgique, 1898.
46. Hertoghe. — Incontinence nocturne d'urine. Bull. de l'Ac. R. de Belg., tome XXI, n° 4.

47. Hess. — Microbisme latent des ganglions lymphatiques. Centralbl. f. Bacter., I., Origin., t. XLIV, 23 mai 1907.
48. Iscovesco. — Les colloïdes. Presse Méd., 1906.
49. Jardry. — Synergie thyro-ovarienne. Thèse, 1907.
50. Jeannin. — Étiologie et pathogénie des infections puerpérales putrides. Thèse, 1902.
51. Jousset. — La méthode opsonique de Wright. Presse Méd., 1907.
52. Kelsch. — Traité des maladies épidémiques.
53. M. Labbé. — Rôle protecteur des ganglions lymphatiques Presse Méd., 1907.
54. Le Gendre. — Diathèse scrofuleuse. Traité de Méd. de Charcot et Bouchard.
55. Le Play. — Le rôle des substances minérales en biologie. Thèse, 1906.
56. Levaditi. — Les opsonines. Presse Méd., 1907.
57. Léopold Lévi et H. de Rothschild. — Physio-pathologie du corps thyroïdien.
58. Loeb. — Dynamique des phénomènes de la vie.
59. Loew. — Énergie chimique primaire de la m. vivante.
60. Lorand. — Pathogénie des calculs biliaires. Archives gén. de Méd., 1906.
61. Lortat-Jacob. — L'iode et les moyens de défense de l'organisme. Thèse, 1903.
62. Metchnikoff. — *Immunité.*
63. Monéry. — Métabolisme de l'iode. Thèse de Lyon, 1903.
64. Morat et Doyon. — Traité de physiologie.
65. Morin. — Tuberculose et glande thyroïde. Presse Méd., 1906.
66. Neumann. — Recherches sur les opsonines. Centrabbl. f., Bacter., I., Origin., t. XLIV, 1907.
67. Poirier. — Anatomie.
68. Potheau. — L'iodipine dans les infections. Thèse Lyon, 1905.
69. Pouchet. — L'iode et les iodiques.
70. de Quervain. — Influence de l'alcoolisme sur le corps thyroïde. Semaine méd., 1905.
71. Remlinger. — Le bacille d'Eberth dans l'intestin des sujets sains. Presse Méd.

72. Robin. — Les ferments métalliques.
73. Roger. — Introduction à l'étude de la médecine.
74. Roger. — Les maladies infectieuses.
75. Roger. — Les réactions défensives de l'organisme contre les infections. Presse Méd., 1907.
76. Roubinowitch. — Myxœdème. Traité de Pathologie mentale.
77. Sée. — Les oxydaxes, 1905.
78. Stodel. — Les colloïdes. Rev. scientifique, 1907.
79. Tarchetti. — Clinica medica italiana, 1904.
80. Testut. — Anatomie.
81. Tiberti. — Fonction antitoxique du corps thyroïde. Lo sperimentale, vol. III, IV.
82. Torri. — Policlinico, 1900.
83. Trémolières. — Pathogénie de l'entéro-colite muco-membr. Thèse.
84. Vallet. — L'étiologie de la fièvre thypoïde. Bull. Méd., 1905.
85. Vincent. — Le signe thyroïdien dans les infections. Soc méd. Hôp., 1906.
86. Viollet. — Thèse, 1900.

A. MALOINE, Éditeur, 25-27, Rue de l'École de Médecine.

411

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE